FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1912 — THÈSE — N° _

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

# L'AMMONIAQUE ET L'URÉE

## Origines. Méthodes de dosage

ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE

D'UN

## NOUVEAU COEFFICIENT URINAIRE

## Le Coefficient d'acidose

PAR

LE Dr ARMAND LANZENBERG

PRÉPARATEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE A L'INSTITUT PASTEUR
CHEF DE LABORATOIRE A LA POLYCLINIQUE H. DE ROTHSCHILD

*Président* : M. ARMAND GAUTIER

LAVAL

L. BARNÉOUD & Cie, IMPRIMEURS

1912

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

*Le Doyen :* M. LANDOUZY.

*Professeurs :*

| | |
|---|---|
| MM. NICOLAS | Anatomie. |
| CH. RICHET | Physiologie. |
| WEISS | Physique médicale. |
| GAUTIER | Chimie organique et chimie générale. |
| BLANCHARD | Parasitologie et histoire naturelle médicale. |
| ACHARD | Pathologie et thérapeutique générales. |
| WIDAL | Pathologie médicale. |
| TEISSIER | |
| N | Pathologie chirurgicale. |
| P. MARIE | Anatomie pathologique. |
| PRENANT | Histologie. |
| HARTMANN | Opérations et appareils. |
| POUCHET | Pharmacologie et matière médicale. |
| MARFAN | Thérapeutique. |
| CHANTEMESSE | Hygiène. |
| THOINOT | Médecine légale |
| LETULLE | Histoire de la médecine et de la chirurgie. |
| ROGER | Pathologie expérimentale et comparée. |
| DEBOVE | Clinique médicale. |
| LANDOUZY | |
| GILBERT | |
| CHAUFFARD | |
| HUTINEL | Maladies des enfants. |
| G. BALLET | Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. |
| GAUCHER | Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. |
| DEJERINE | Clinique des maladies du système nerveux. |
| DELBET | Clinique chirurgicale. |
| QUENU | |
| RECLUS | |
| SEGOND | |
| DE LAPERSONNE | Clinique ophtalmologique. |
| N | Clinique des maladies des voies urinaires. |
| BAR | Clinique d'accouchements. |
| PINARD | |
| RIBEMONT-DESSAIGNE | |
| POZZI | Clinique gynécologique. |
| KIRMISSON | Clinique chirurgicale infantile. |
| A. ROBIN | Clinique thérapeutique. |

*Agrégés en exercice :*

| MM. | MM. | MM. | MM. |
|---|---|---|---|
| BALTHAZARD | DESGREZ | LENORMANT | PROUST |
| BERNARD | DUVAL (Pierre) | LEQUEUX | RATHERY |
| BRANCA | GOUGEROT | LÉRI | RETTERER |
| BRINDEAU | GRÉGOIRE | LOEPER | RICHAUD |
| BROCA (André) | GUENIOT | MACAIGNE | ROUSSY |
| BRUMPT | GUILLAIN | MAILLARD | ROUVIÈRE |
| CAMUS | JEANNIN | MORESTIN | SCHWARTZ |
| CARNOT | JOUSSET (André) | MULON | SICARD |
| CASTAIGNE | LABBÉ (Marcel) | NICLOUX | TERRIEN |
| CHEVASSU | LANGLOIS | NOBECOURT | TIFFENEAU |
| CLAUDE | LAIGNEL-LAVASTINE | OKINCZYC | ZIMMERN |
| COUVELAIRE | LECÈNE | OMBRÉDANNE | |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinio émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considér comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation improbation.*

## A MONSIEUR LE DOCTEUR E. ROUX

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEMBRE DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

## ET

## A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

*Hommage*
*de ma très respectueuse reconnaissance.*

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GAUTIER

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEMBRE DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence
de cette thèse

*Reconnaissant hommage.*

# TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION . . . . . v

## PREMIÈRE PARTIE

### ORIGINES DE L'AMMONIAQUE ET DE L'URÉE

*(Aperçu historique et critique)*

#### CHAPITRE PREMIER

**L'ammoniaque**

L'excrétion de l'ammoniaque . . . . . 3
L'ammoniaque exogène . . . . . 4
L'ammoniaque endogène. . . . . 5
L'excrétion de l'ammoniaque pendant le jeûne . . . . . 6
**Constitution des albuminoïdes**. . . . . 8

A. — LES PROTÉINES . . . . . 8
Essais de synthèse . . . . . 11
B. — LES NUCLÉOPROTÉINES. . . . . 13

**Métabolisme des albuminoïdes** . . . . . 15

A. — DIGESTION . . . . . 15
Digestion gastro-intestinale . . . . . 15
Putréfaction intestinale . . . . . 17
B. — ASSIMILATION . . . . . 19
C. — DÉSASSIMILATION . . . . . 19
Généralités . . . . . 20
Désassimilation des protéines . . . . . 22
Désassimilation des nucléoprotéines . . . . . 28

**Répartition de l'ammoniaque dans l'organisme** . . . . . 32
RÉSUMÉ DU CHAPITRE . . . . . 34

## CHAPITRE II

### L'urée

Pages

Composition chimique de l'urée. Sa structure . . . . . 35
L'urée est d'origine endogène . . . . . 37
Excrétion de l'urée pendant le jeûne. . . . . 38
L'excrétion de l'urée augmente en valeur absolue avec le régime carné. 39
**Considérations générales sur le mécanisme de l'uréogénèse** . . . 40
**Les acides aminés considérés comme précurseurs de l'urée** . . . 43
*a*) Les acides aminés à groupement guanidique :
L'arginine. . . . . 44
L'expérience de Richet . . . . . 45
La découverte de l'arginase. . . . . 45
La créatine . . . . . 47
*b*) Les acides aminés en général :
Expériences par ingestion . . . . . 48
Expériences par circulations artificielles . . . . . 50
**Les sels ammoniacaux considérés comme précurseurs de l'urée.** . 52
Ce que devient l'ammoniaque produite par les tissus. . . . . 52
Les hypothèses sur la transformation des sels ammoniacaux en urée . . . . . 53
**Expériences par ingestion** . . . . . 55
*a*) Sels à acides minéraux . . . . . 56
*b*) Sels à acides organiques. . . . . 61
**Expériences par circulations artificielles** . . . . . 64
**Expériences par exclusion du foie** . . . . . 68
La fistule d'Eck . . . . . 69
Intoxication carbamique (?) des chiens fistulisés. . . . . 71
Excrétion de l'ammoniaque, de l'urée et de l'acide urique chez les chiens fistulisés . . . . . 72
**Les composés nucléiques considérés comme précurseurs de l'urée.** 76
*a*) Les bases pyrimidiques. . . . . 76
*b*) L'acide urique. . . . . 77
Les produits de la destruction de l'acide urique *in vitro*. . 79
L'uricolyse par les extraits d'organe . . . . . 81
Répartition de l'uricase dans les organes . . . . . 82
L'uricolyse (?) *in vivo* chez l'homme. . . . . 83
Résumé du chapitre . . . . . 87

# DEUXIÈME PARTIE

## LES MÉTHODES DE DOSAGE DE L'AMMONIAQUE ET DE L'URÉE

(*Etude critique et expérimentale*)

Généralités . . . . . 91

CHAPITRE PREMIER

**Méthodes de dosage de l'ammoniaque**

Pages

Considérations générales sur le dosage de l'ammoniaque. . . . . 93
Méthode de Schlœsing . . . . . 95
Méthode de Nencki et Zaleski. . . . . 98
Méthode de Folin . . . . . 103
Méthode de Ronchèse. . . . . 109

CHAPITRE II

**Méthodes de dosage de l'urée**

Répartition des méthodes dans deux groupes . . . . . 118
A. — Méthodes gazométriques :
Critique générale des méthodes de ce groupe. . . . . 119
Méthode de Ronchèse. . . . . 119
Méthode de J.-E. Florence . . . . . 122
B. — Méthodes de précision :
Méthode de Mœrner et Sjœqvist . . . . . 124
Méthode de Salaskin et Zaleski . . . . . 126
Méthode de Braunstein . . . . . 128
Méthode de Folin . . . . . 129
Dosage de l'urée dans le sang . . . . . 137
Résumé de la deuxième partie. . . . . 138

## TROISIÈME PARTIE

### UN NOUVEAU COEFFICIENT URINAIRE

(*Etude expérimentale et critique*)

L'exploration de la fonction uréogénique ; insuffisance du coefficient azoturique . . . . . 141
**Le coefficient de L.-C Maillard** . . . . . 143
Quelques remarques à propos de ce coefficient . . . . . 146
**Sa transformation en un vrai coefficient d'acidose**. . . . . 148
**Technique et méthodes adoptées**. . . . . 149

CHAPITRE PREMIER

**Le coefficient chez les sujets normaux**

**Variations avec le régime alimentaire** . . . . . 151
A. — Régime mixte . . . . . 152
B. — Régime végétarien . . . . . 157

Pages

C. — Régime lacté . . . . . 159
D. — Jeûne. . . . . 164

## CHAPITRE II

### Le coefficient chez les sujets pathologiques

**Affections hépatiques.** . . . . . 167

Cancers du foie. . . . . 168
Cirrhoses hypertrophiques . . . . . 170
Cirrhoses atrophiques . . . . . 175
Lithiase biliaire . . . . . 177
Hépatiques divers. . . . . 179

Discussion et interprétation des résultats . . . . . 181
**Diabète.** . . . . . 187
Discussion et interprétation des résultats . . . . . 192
**Obésité.** . . . . . 197
**Etats thyroïdiens** . . . . . 200

A. — Myxœdème . . . . . 201
B. — Instabilité thyroidienne . . . . . 205

Discussion et interprétation des résultats . . . . . 211
**Affections fébriles.** . . . . . 218
Graphique montrant l'évolution parallèle de la température et des valeurs du coefficient . . . . . 223
**Tuberculose.** . . . . . 225
Interprétation des résultats . . . . . 230
**Affections mentales** . . . . . 232
**Intoxications :**

A. — Intoxications anesthésiques . . . . . 238
B. — Autres intoxications . . . . . 244

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS. . . . . 245

# INTRODUCTION

Ce travail est consacré à l'étude d'un coefficient urinaire très voisin de celui auquel M. L.-C. Maillard a donné l'appui de son autorité.

On a, en ces dernières années, proposé beaucoup de coefficients urinaires, beaucoup trop sans doute. M. Bourget (1), de Lausanne, dans une forme pleine d'humour, mais aussi sans indulgence, s'est fait l'écho de la déconvenue des cliniciens à qui l'interprétation d'un rapport urinaire apporte, en général, plus de souci que de secours. Il faut bien avouer que c'est le cas de la plupart des coefficients urinaires d'être complètement dépourvus de signification physiologique et de ne comporter, par conséquent, aucune interprétation capable de guider le médecin dans l'établissement d'un diagnostic ou le choix d'une thérapeutique.

Le plus classique et le moins discrédité des coefficients urinaires, le rapport azoturique, n'est lui-même pas à l'abri de tout reproche. Ce rapport, comme l'on sait, établit la part de l'azote uréique dans cent parties d'azote excrété. Dans ce qui n'est pas devenu urée, il y a des formes d'azote qui pouvaient devenir urée (azote des amino-acides et de l'ammoniaque) et des formes qui n'ont avec l'urée aucune parenté physiologique (comme l'azote créatinique, hippurique, urochromique, etc.). Il en résulte que l'abaissement du coefficient azoturique au-des-

1. Bourget. *Erreurs et tromperies de la Science médicale moderne*, 1 vol., 110 p. Paris, Baillère, édit., p. 11.

sous de sa valeur normale n'indique pas qu'il s'agisse plutôt d'une déficience pathologique de l'uréogénèse que de l'élimination exagérée d'azote créatinique, hippurique ou autre.

C'est cette imprécision du rapport azoturique qui a amené M. Maillard à concevoir un coefficient qui devait isoler de toutes les autres la « fonction uréogénique » et permettre d'en apprécier les altérations. « Il me paraît beaucoup moins suggestif, écrit-il, de comparer l'azote de l'urée à la totalité de l'azote urinaire, que de le rapporter seulement à la somme de l'azote ammoniacal et de l'azote uréique, qui sont comme les deux dérivations d'une même source (1) ». Pour des raisons que je développerai, j'ai cru devoir faire figurer explicitement dans la formule de ce rapport l'azote des acides aminés à côté de l'azote ammoniacal. Cette modification le transforme en *coefficient d'acidose totale*.

Se présentant avec une signification précise, capable d'orienter le médecin vers une thérapeutique déterminée, le coefficient d'acidose paraît devoir échapper aux critiques qui atteignent la plupart des autres. J'en publie l'étude au moment même où la question de l'acidose est de toute actualité dans les milieux médicaux. Par les premiers résultats que je rapporte et qui méritent d'être complétés sur certains points, on se rendra compte que la notion d'acidose déborde le cadre du diabète — où on l'a presque uniquement considérée jusqu'ici — et présente un intérêt physiopathologique indéniable.

Ce travail est divisé en trois parties :

Dans la première partie consacrée à l'étude des origines de l'ammoniaque et de l'urée, on trouvera, avec le résumé de nos connaissances sur la constitution et le métabolisme des substances protéiques, les bases physiologiques sur lesquelles repose le coefficient.

La deuxième partie comprend l'étude expérimentale et critique des méthodes de dosage de l'ammoniaque et de l'urée dans

1. « Les diverses formes de la dénutrition azotée » *in Actualités médico-chirurgicales*, recueil de conférences faites à la Polyclinique H. de Rothschild, 1 vol. Doin à Paris édit., 1911, p. 451.

les milieux physiologiques. Dans le nombre de celles qu'on a proposées, il en est de bonnes et il en est de mauvaises. Le plus souvent, celles qu'on désigne comme « cliniques », c'est-à-dire celles qui sont d'une exécution à la fois facile et rapide, sont inexactes. Les documents physiologiques valant ce que valent les méthodes qui ont servi à les déterminer, les renseignements que donnent les méthodes cliniques sont souvent dépourvus de valeur. En attendant le moment souhaitable où la question de l'unification des méthodes urologiques aura été résolue par des Sociétés compétentes, le clinicien est en droit d'imposer au chimiste auquel il confie une analyse l'emploi d'une bonne technique. Les faits exposés dans cette partie pourront servir à guider son choix.

La troisième partie, enfin, est consacrée à l'étude du coefficient chez les sujets normaux et chez les sujets pathologiques.

# PREMIÈRE PARTIE

## ORIGINES DE L'AMMONIAQUE ET DE L'URÉE

### Aperçu historique et critique

# CHAPITRE PREMIER

## L'AMMONIAQUE URINAIRE. — SES ORIGINES

Les traités de physiologie mentionnent que l'homme adulte en équilibre de santé élimine chaque jour par l'urine de 0 gr. 3 à 0 gr. 9 d'ammoniaque dont l'azote représente 2 à 6 0/0 de l'azote urinaire total. Etant donné que les autres excrétions, matières fécales et sueur, n'en contiennent que des traces tout à fait négligeables, l'on peut, sans erreur appréciable, considérer que l'ammoniaque urinaire constitue à peu près la totalité de l'ammoniaque excrétée.

Pour l'ammoniaque, comme d'ailleurs pour tout autre principe immédiat trouvé dans les excréta, la première question qui se pose est d'en déterminer l'origine : s'agit-il d'un élément exogène, préexistant dans les aliments et rejeté sans avoir été transformé, ou bien s'agit-il d'un élément endogène représentant l'un des termes du métabolisme des substances azotées dans l'organisme ?

Pour résoudre le problème, on dispose de deux méthodes générales applicables à tous les cas. La première consiste à rechercher si le composé trouvé dans les excrétions est contenu dans les aliments : de son absence dans les aliments révélée par une analyse minutieuse, on pourra évidemment conclure à sa formation endogène. La seconde méthode, qu'on doit toujours appliquer, quels qu'aient été les résultats de la première, consiste à rechercher l'influence du jeûne sur l'élimination du composé étudié : la disparition de ce dernier après quelques

jours d'inanition serait une preuve concluante de sa provenance purement exogène.

Voyons maintenant ce que donnent ces méthodes appliquées au cas particulier de l'ammoniaque. Sa recherche et son dosage systématiques dans les aliments ne semblent pas avoir jusqu'ici tenté beaucoup de chimistes. Les documents sont rares sur ce sujet. Pour les aliments végétaux, on peut s'en tenir à la formule générale énoncée par MM. Berthelot et André : « Les sels « ammoniacaux existent presque toujours dans les plantes « vivantes, mais à doses minimes... Ce dosage (celui de l'am- « moniaque) peut être négligé sans erreur notable dans la plu- « part des cas » (1). On n'a guère signalé d'exceptions à cette proposition, du moins en ce qui concerne les végétaux comestibles. Je n'ai réussi à en trouver qu'une dans la littérature, encore s'applique-t-elle à un condiment de consommation restreinte, le radis qui, suivant Kœnig (2), renfermerait une proportion notable de sels ammoniacaux.

Quant aux aliments d'origine animale, on ne saurait accepter sans réserve les quelques chiffres que l'on possède à leur sujet; la plupart de ces indications déjà anciennes ont été obtenues par des méthodes reconnues aujourd'hui défectueuses et inapplicables au dosage précis de l'ammoniaque dans les milieux azotés complexes (3). L'ubiquité de cette substance dans les tissus et les organes des animaux habituels d'expérience (chien, lapin) permet cependant d'admettre comme vraisemblable sa présence dans la chair musculaire comestible (4), les extraits de viande, le jaune d'œuf, le lait et ses dérivés (beurre, fromages) où certains auteurs en ont trouvé des quantités toujours minimes d'ailleurs.

1. Berthelot et André. *Ann. de Phys. et de Chimie*, série 6, t. V, p. 399.

2. Kœnig. *Nahrungs und Genussmittel*, 3e édit., t. I, p. 707. Berlin, 1889.

3. Ces méthodes pèchent en général par excès. Quelques-unes même sont à ce point mauvaises qu'avec elles on risque de trouver de l'ammoniaque là où il n'y en a pas.

4. Dans 100 grammes de muscle frais, MM. A. Gautier et Landi (*C. R. Ac. des Sciences*, t. CXIV, p. 1048 ; 1892) ont trouvé 20 milligrammes d'ammoniaque.

Arriverait-on en faisant la somme de toute l'ammoniaque préformée contenue dans la ration d'un adulte à l'imposant total de 300 à 900 milligrammes quotidiennement éliminés ? Vraisemblablement non.

Et d'ailleurs, les observations ayant trait à l'influence du jeûne sur l'excrétion des substances azotées vont nous démontrer que l'ammoniaque urinaire n'est pas toute de provenance exogène. Voici, choisies parmi les plus typiques, quelques-unes de ces observations.

Chez une malade mélancolique qui refusa pendant plusieurs jours toute alimentation, Voges (1) trouva aux deuxième, cinquième et huitième jours d'inanition, 0 gr. 961, 0 gr. 973 et 0 gr. 888 d'ammoniaque dont l'azote représentait respectivement 16,3, 13,5 et 13,6 pour cent de l'azote urinaire total.

Dans l'urine d'un adulte vigoureux qu'un ulcère gastrique condamna pendant quelques jours à la diète hydrique absolue, von Noorden (2) a trouvé aux troisième et quatrième jours d'inanition des quantités d'ammoniaque assez élevées pour représenter 14 et 18 pour cent de l'azote total.

Quelques célèbres professionnels du jeûne, Cetti, Breithaupt, Succi, ont été de précieux sujets d'observations pour quelques physiologistes. Les deux premiers, qui ont fait l'objet d'une bonne étude au laboratoire de Zuntz (3), de Berlin, ont excrété de l'ammoniaque en proportion élevée jusqu'à la fin de leur jeûne. Succi, qui résistait fort bien à l'inanition, s'y soumit à différentes reprises ; une première fois, en 1890, il jeûna durant 30 jours, pendant lesquels Luciani (4) fit quotidiennement l'analyse de ses excrétions ; une seconde fois, en 1901, il jeûna pendant 21 jours et fut observé par O. et E. Freund (5),

1. Voges, cité par von Noorden, *Pathologie des Stoffwechsels*, Berlin, t. I, 2e édit., 1906, p. 516.

2. von Noorden. *Pathologie d. Stoffwechsels*. Berlin. I, p. 516, 2e édit., 1906.

3. Lehmann, Muller, Munk, Senator, et Zuntz. *Virchows Arch.*, t. CXXXI. Suppl. 1893.

4. Luciani. Cité par Brugsch.

5. O. et E. Freund. *Wiener klin. Rundschau*. Hefte 5, 6; 1901.

une troisième fois, en 1904, il jeûna pendant 31 jours, et T. Brugsch (1) fit sur lui, à cette occasion, une importante étude urologique. Luciani, O. et E. Freund et Brugsch ont unanimement constaté que l'urine de Succi était pendant le jeûne particulièrement riche en ammoniaque. Le travail de Brugsch est intéressant surtout en raison de la bonne technique d'analyse adoptée par ce savant. Voici des chiffres que nous empruntons à son mémoire :

| Jour de jeûne | Azote total | Azote ammoniacal | N ammoniacal 0/0 de N total |
|---|---|---|---|
| 23e . . . | gr. 5,837 | gr. 1,722 | 29,5 |
| 24e . . . | 6,410 | 1,495 | 23,3 |
| 25e . . . | 6,272 | 1,294 | 20,6 |
| 26e . . . | 6,182 | 1,263 | 20,4 |
| 27e . . . | 6,302 | 1,626 | 25,8 |
| 29e . . . | 4,193 | 1,479 | 35,2 |
| 30e . . . | 8,421 | 1,300 | 15,4 |

Le jeûne, on le voit, loin de supprimer l'excrétion de l'ammoniaque, provoque donc chez l'homme une hyperammoniurie considérable. Il en va de même chez les animaux, comme en témoigne une toute récente publication de Dionys Fuchs (2), où l'on retrouve des faits du même ordre concernant le chien et le lapin. Un chien qui au premier jour du jeûne excrétait en azote ammoniacal 3,64 pour cent de l'azote urinaire total, en éliminait au troisième jour 7,64 pour cent ; 6,84 pour cent au cinquième jour; 4,57 pour cent au dixième jour ; 3,98 pour cent au quinzième jour; 4,24 pour cent au dix-huitième jour et, jusqu'à la fin du jeûne, qui a duré 27 jours, il a continué à en éliminer d'importantes quantités. Dans le même travail, on voit encore qu'un autre chien, dont l'azote ammoniacal représentait 7,94

1. Brugsch. Untersuch. an den Hungerkünstler Succi. *Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie*, t. I, p. 419 ; 1905.

2. Dionys Fuchs. Über den Einfluss des langdauerden Hungerns auf die Ausscheidung von Aminosauren bezw. formoltitrierbaren Stoffen (*Zeitschr. f. physiol. Chem.* t. LXIX, p. 491 ; 1910).

pour cent de l'azote urinaire total avant le jeûne, éliminait encore au dix-septième jour d'inanition 6,55 pour cent de son azote sous forme d'ammoniaque.

Des expériences faites sur des lapins montrent de même que l'ammoniaque a continué à être excrétée pendant le jeûne et que, certains jours, sa production a dépassé la quantité notée dans les deux jours d'observation qui avaient précédé la privation d'aliments ; elle a même une fois atteint le double.

De l'ensemble de ces faits, nous conclurons que l'*ammoniaque urinaire est d'origine mixte, exogène et endogène*, sans vouloir toutefois préjuger du sort de l'ammoniaque introduite dans l'organisme.

Quels sont donc les générateurs de l'ammoniaque endogène ? Il est aisé de répondre à cette question. Quand l'individu est soumis au jeûne absolu, les corps azotés qu'il excrète ont fatalement pour origine les albuminoïdes de ses tissus qu'il est réduit à consommer. Ce qui confirme cette supposition, c'est que le régime carné est celui avec lequel la proportion d'ammoniaque urinaire est maxima. Voici des moyennes d'analyses relevées par Coranda (1) et par Gumlich (2), qui démontrent ce fait :

| | Régime végétarien | Régime mixte | Régime carné |
|---|---|---|---|
| | — | — | — |
| Ammoniaque par jour, d'après Coranda . . | 0 gr. 400 | 0 gr. 642 | 0 gr. 873 |
| Az. ammoniacal, d'après Gumlich. . . . . | 0 gr. 37-0 gr. 47 | 0 gr. 55-0 gr. 69 | 0 gr. 57-1 gr. 09 |

Nous sommes ainsi amenés à rechercher où et quand se produisent dans l'organisme les réactions qui donnent naissance à l'ammoniaque. Toutefois, avant d'aborder l'étude du métabolisme des substances ammonigènes, les albuminoïdes, il sem-

1. Coranda. Verhalten d. Ammoniaks im menschlichen Organismus (*Zeitschr. f. Biologie*, t. X, p. 265 ; 1874).

2. Gumlich. Ueber d. Ausscheidung des Stickstoffs im Harn (*Zeitschr. f. phys. Chem.*, t. XVII, p. 10 ; 1893).

ble rationnel de rappeler succinctement nos connaissances sur leur structure chimique.

## Les Albuminoïdes. — Leur constitution

Sous la formidable poussée de travaux au premier rang desquels brillent ceux de Kossel, de Fischer et de leurs collaborateurs, la chimie des substances protéiques, naguère fort obscure, a fait en ces derniers temps des progrès considérables.

Braconnot (1) le premier, Schutzenberger (2) ensuite, avaient tenté d'arriver par l'hydrolyse à démembrer en ses constituants la molécule complexe de l'albumine. Aux méthodes encore brutales employées par ces auteurs, méthodes brutales mais cependant pleines de promesses, leurs successeurs plus heureux ont substitué des procédés moins violents, mieux réglés, et surtout des méthodes délicates de séparation des produits formés.

Les progrès réalisés ont souligné les difficultés d'une classification rationnelle des substances protéiques. Il n'en existe à l'heure actuelle aucune qui ne soit à certain degré confuse et nous en éviterons les écueils en bornant notre schématique étude à celle des deux types les plus importants d'albuminoïdes : les protéines et les nucléoprotéines.

A. Protéines. — Les protéines, dont le groupe se divise en albumines proprement dites et globulines (3), renferment cinq

1. Braconnot. Sur la conversion des matières animales en nouvelles substances par le moyen de l'acide sulfurique. *Ann. de Phys. et de Chimie*, 2e série, t. XIII, p. 113 ; 1820.

2. Schutzenberger *C. R. Acad. des Sciences*, t. LXXX, p. 232 ; 1875.

3. Les albumines ne diffèrent des globulines que par des caractères d'ordre physique : les albumines sont solubles dans l'eau distillée et ne précipitent pas par le sulfate de magnésie dissous à saturation, tandis que les globulines ne se dissolvent pas dans l'eau distillée et sont précipitées par le sulfate de magnésie dissous à saturation.

éléments : du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène, de l'azote et du soufre. Lorsqu'on les traite par les acides ou les alcalis dilués, les protéines se transforment par fixations d'eau successives en molécules de moins en moins complexes et de plus en plus nombreuses. Ce sont d'abord des substances incristallisables, colloïdales, qui prennent naissance : albumoses, peptones et polypeptides. Puis, si on laisse l'hydrolyse se poursuivre, elle aboutit à un mélange de cristalloïdes présentant cette particularité commune de contenir tous dans leur molécule au moins une fonction acide et une fonction amine, celle-ci toujours fixée sur l'atome de carbone préterminal de la chaîne. Ces cristalloïdes, que l'on désigne sous le nom d'acides aminés, répondent au schéma général :

$$R-\underset{\displaystyle NH^2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

où R représente un radical quelconque, aliphatique ou aromatique, plus ou moins riche en atomes de carbone.

Les amino-acides que l'on a réussi à isoler jusqu'ici des produits d'hydrolyse des protéines sont au nombre de 18 ; les uns appartiennent à la série grasse ; d'autres à la série benzénique ; quelques-uns enfin à une série hétérocyclique.

En voici d'ailleurs la liste :

## I. — Série grasse

### *Acides monobasiques monoaminés*

| | | |
|---|---|---|
| 1. Glycocolle. . . . | $C^2H^5O^2N$ | ou acide aminoacétique. |
| 2. Alanine . . . . . | $C^3H^7O^2N$ | ou acide aminopropionique. |
| 3. Valine. . . . . | $C^5H^{11}O^2N$ | ou acide aminovalérianique. |
| 4. Leucine . . . . . | $C^6H^{13}O^2N$ | ou acide aminocaproïque. |
| 5. Isoleucine. . . . | $C^6H^{13}O^2N$ | ou acide méthyléthylamino-propionique. |

*Acides bibasiques monoaminés*

6. Ac. aspartique . $C^4H^7O^4N$ ou acide aminosuccinique.
7. Ac. glutamique. $C^5H^9O^4N$ ou acide aminoglutarique.

*Acides monobasiques diaminés*

8. Lysine. . . . . $C^6H^{14}O^2N^2$ ou acide diaminocaproïque.
9. Arginine . . . . $C^6H^{14}O^2N^4$ ou acide guanidylaminovalérianique.
10. Ornithine . . . . $C^5H^{12}O^2N^2$ ou acide diaminovalérianique.

*Acide oxy-aminé*

11. Sérine. . . . . $C^3H^7O^3N$ ou acide aminoxypropionique.

*Acide disulfuré-diaminé bibasique*

12. Cystine . . . . . $C^6H^{12}O^4S^2N^2$ ou acide diaminodithiodilactique.

II. — Série benzénique

*Acides monobasiques monoaminés*

13. Phénylalanine . $C^9H^{11}O^2N$ ou acide phénylaminopropionique.
14. Tyrosine. . . . . $C^9H^{11}O^3N$ ou acide paraoxyphénylaminopropionique.

III. — Série hétérocyclique

*Acides monobasiques monoaminés*

15. Proline . . . . . $C^5H^9O^2N$ ou acide pyrrolidinecarbonique.
16. Oxyproline . . . $C^5H^9O^3N$ ou acide oxypyrrolidinecarbonique.
17. Tryptophane . . $C^{11}H^{12}O^2N^2$ ou acide indolaminopropionique.
18. Histidine . . . . $C^6H^9O^2N^3$ ou acide imidazolaminopropionique.

En dehors des acides aminés, il est un autre produit constant des hydrolyses acides ou alcalines : l'ammoniaque.

Les protéines ne diffèrent les unes des autres que par la nature, l'assemblage et la proportion des acides aminés qu'elles fournissent. D'une façon générale, toutes les substances albuminoïdes se dédoublent en acides aminés ; celles que nous n'étudions pas spécialement ici (protéoïdes, histones, protamines, etc.) ne sont différentes des protéines que par l'absence d'un ou plusieurs groupements aminés (acides thioaminés, ou aminoacides aromatiques par exemple).

On a pu se demander si les acides aminés préexistaient bien réellement dans la molécule protéique et s'ils n'étaient pas plutôt des produits de décomposition résultant de transpositions moléculaires dues aux réactifs d'hydrolyse.

Cette question ne saurait se poser désormais : d'une part on a reconnu que le dédoublement diastasique donne naissance aux mêmes acides aminés que l'hydrolyse par les acides, et, d'autre part, les essais de reconstitution partielle de la molécule albuminoïde par condensation de ces acides aminés ont donné des résultats assez encourageants et assez concluants pour dissiper tous les doutes sur ce point.

Un chimiste français, Grimaux, précurseur d'une œuvre hardie, avait imaginé de recondenser les ultimes produits de démolition de la molécule d'albumine espérant réussir ainsi à refaire en sens inverse le chemin parcouru par les substances protéiques traitées par les acides ou les alcalis. En chauffant pendant quelques heures à haute température un mélange d'anhydride aspartique et d'urée, il avait obtenu une solution colloïdale donnant la plupart des réactions colorées qui caractérisent les peptones. La curieuse note dans laquelle Grimaux fit connaître à l'Académie cette intéressante tentative de synthèse se termine par ce paragraphe qui vaut d'être cité : « Si l'on arrive à produire des anhydrides mixtes renfermant des résidus d'acide aspartique, de leucine, de tyrosine, etc., etc., on pourra ainsi les transformer en amides se rapprochant de plus en plus des colloïdes azotés fournis par les organismes vivants (1). » La prophétie de Grimaux, grâce aux travaux

1. Grimaux. *C. R. Ac. des Sciences*, t. XCIII, p. 711 ; 1881.

ingénieux de Curtius et surtout de E. Fischer est en voie de se réaliser (1). Le savant chimiste berlinois avec une admirable ténacité, s'est ingénié depuis une dizaine d'années à condenser méthodiquement des amino-acides ; les corps bien déterminés auxquels il est arrivé tiennent, par leur complexité et leurs réactions, une place intermédiaire entre les peptones et les acides aminés. Ils sont en tous points comparables, d'ailleurs, à ceux que Fischer et ses collaborateurs (2) ont déjà obtenus par l'hydrolyse ménagée des protéines et à ceux qu'obtiennent MM. Hugounenq et Morel (3) en faisant agir l'acide fluorhydrique dilué sur la gélatine et sur la pepsine.

Dans les produits synthétiques de Fischer, le groupement COOH d'un acide aminé réagit sur le groupement $NH^2$ d'un autre acide aminé et la soudure se fait avec élimination d'eau :

$$NH^2-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COOH + NH^2-\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{CH}}-COOH = H^2O + NH^2-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-CO-NH-\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

(Les radicaux R et R′ peuvent être différents).

Le produit de condensation de deux acides aminés porte dans la ter-

1. Enthousiasmé par les résultats de Grimaux, un physiologiste anglais, Pickering, prépara, dans la suite, un certain nombre de produits d'anhydrisation mixte extrêmement intéressants tant par leurs propriétés physiologiques que par leurs propriétés chimiques (*Proceed. Roy. Soc.*, t. XL, p. 337 ; 1897. — *C. R. Ac. des Sc.*, t. CXXV, p. 963 ; 1897).

Le premier pas vers la synthèse des protéiques était désormais franchi. Restait à trouver une technique qui permît de réaliser des synthèses plus conscientes, si j'ose dire, une technique qui permît d'obtenir des corps définis composés d'un nombre connu de molécules d'acides aminés méthodiquement reliés les uns aux autres suivant des réactions prévues. C'est à cela que Th. Curtius réussit le premier (Les travaux de Curtius sur ce sujet, presque tous publiés en collaboration avec ses élèves, ont paru dans *Journ. f. prakt. Chem.* Consulter spécialement l'année 1904 de ce journal où dans de nombreux mémoires de Curtius on trouvera une abondante bibliographie). Fischer, avec des méthodes relativement très simples, a, dans la suite, énormément élargi l'œuvre amorcée par Th. Curtius (Les travaux de Fischer, sur ce sujet, ont également été publiés, pour la plupart, avec des collaborateurs Consulter *Berichte d. d. chem. Ges.* et *Liebigs Ann. d. Chem. und d. Pharm.*, depuis 1901).

2. Fischer et Abderhalden. Polypeptides naturels, *Ber. d. d. chem. Gess.*, t. XXXIX, p. 2315 (1906) et t. XL, p. 3544 (1907).

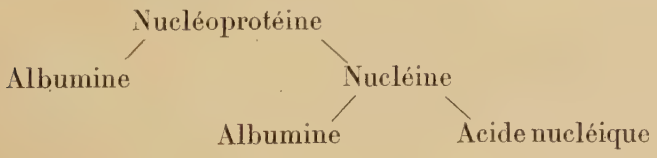
3. Hugounenq et Morel. *C. R. Ac. des Sciences*, t. CXLVIII, p. 236 et t. CXLIX, p. 41 ; 1909.

minologie de Fischer le nom de dipeptide. Par ses groupements COOH et $NH^2$ libres, un dipeptide peut encore fixer une ou deux molécules d'amino-acide pour donner naissance à un tri ou à un tétra-peptide. L'union d'un nombre déjà important d'acides aminés constitue les polypeptides. C'est à cette étape qu'en est actuellement l'œuvre de Fischer. Les protéines ne nous apparaissent plus que comme des polymères des peptones qui ne seraient que des polypeptides à poids moléculaires très élevés.

B. Nucléoprotéines. — Les nucléoprotéines qui constituent la substance des noyaux cellulaires contiennent, outre le carbone l'hydrogène, l'oxygène, l'azote et le soufre, un sixième élément : le phosphore (1).

Soumises à une légère hydrolyse, elles se dédoublent en une molécule d'albumine et une molécule de nucléine. Cette dernière est à son tour dédoublable en une nouvelle molécule d'albumine et une molécule d'un corps à fonction acide, un acide nucléique.

La constitution des nucléoprotéines peut donc être représentée par le schéma suivant :




Les deux molécules d'albumine nées des deux hydrolyses ménagées consécutives ne nous arrêteront pas : ce sont, en effet des protéines de tous points semblables à celles que nous avons étudiées dans le paragraphe précédent. Le corps que nous avons désigné sous le nom d'acide nucléique va seul nous occuper ici.

1. Dans les nucléoprotéines vraies il y a toujours un *groupe générateur de bases puriques*. L'importance autrefois attachée à la présence du phosphore avait fait donner des noms prêtant à confusion (paranucléoprotéines, nucléoalbumines) à des protéides phosphorés (phosphoprotéines) qu'il convient de séparer des nucléoprotéines, parce qu'ils ne contiennent pas de noyaux purinogènes.

Chaque nucléoprotéine, suivant le tissu dont elle provient, a son acide nucléique particulier ; c'est là ce qui donne à chaque nucléoprotéine ses caractères spécifiques. Il y a, par conséquent, non pas un, mais *des acides nucléiques*; tous sont riches en phosphore qui se sépare, après ébullition avec les acides minéraux dilués, à l'état d'acide phosphorique. C'est par des différences dans la nature ou la quantité des produits de dédoublement qui accompagnent l'acide phosphorique après les hydrolyses énergiques que les acides nucléiques diffèrent les uns des autres. On ne connaît encore qu'imparfaitement les produits de décomposition des acides nucléiques. Ceux qu'on a pu identifier jusqu'ici sont :

a) *Des hydrates de carbone* :

Glycérine.
Inosite.
Pentoses.
Hexoses.

b) *Trois bases pyrimidiques* :

1. Uracile ou 2-6 dioxypyrimidine.
2. Thymine ou 2-6 dioxy-5-méthylpyrimidine.
3. Cytosine ou 2-oxy-6-diaminopyrimidine.

c) *Quatre bases puriques* :

1. Xanthine ou 2-6 dioxypurine.
2. Guanine ou 2 amino-6-oxy-purine.
3. Hypoxanthine ou 6-oxypurine.
4. Adénine ou 6 aminopurine.

*
* *

Ce rapide coup d'œil sur les constituants des albumines sera suffisant pour nous permettre de suivre les transformations qui s'accomplissent au sein de l'organisme.

## Métabolisme des Albuminoïdes

Le métabolisme, c'est-à-dire l'ensemble des phénomènes de nutrition comprend essentiellement trois grands actes : la digestion gastro-intestinale, l'assimilation et la désassimilation. C'est dans cet ordre, qui est l'ordre de leur succession naturelle que nous les étudierons. Il reste sous-entendu que nous n'envisagerons que la nutrition azotée.

A. Digestion. — Les substances protéiques arrivent dans l'estomac sans transformation, telles qu'elles ont été ingérées. La salive n'exerce, directement du moins, aucune action sur elles. C'est dans la cavité gastrique qu'elles rencontrent leur premier agent de transformation : la pepsine. Ce qui se passe sous l'influence de cette diastase est en tous points comparable à ce qui se produit dans les premières heures d'une hydrolyse d'albuminoïde par les acides minéraux dilués. Les substances protéiques fixent de l'eau et par étapes successives se transforment en albumoses, puis en peptones. La quantité de peptones va en croissant du commencement à la fin de la digestion gastrique ; leur formation va en augmentant du cardia au pylore. Ainsi, dans l'estomac, sur 100 parties du mélange albumoses-peptones, Zunz (1) a trouvé 76,8 d'albumoses et 23,2 de peptones dans la région fundique et seulement 33,4 d'albumoses, mais 66,6 de peptones dans la région pylorique. Les nucléoprotéines sont hydrolysées dès leurs premiers moments de contact avec la pepsine : les protéines qui se séparent du substratum phosphoré auquel elles étaient fixées subissent ensuite le sort commun à toutes les protéines introduites dans le tube digestif.

C'est dans l'intestin grêle que se poursuit et s'achève la digestion des albuminoïdes. Ici, la trypsine du suc pancréatique

1. Zunz. Digestion gastrique. *Mémoires de l'Ac. royale de Belgique*, fasc. 3, 1905 et fasc. 7, 1907.

activée par la kinase entérique complète les transformations ébauchées dans l'estomac. Les albumoses sont rapidement métamorphosées en peptones et celles-ci à leur tour décomposées en peptones de moins en moins complexes (1), puis en polypeptides et finalement en acides aminés. A l'action de la trypsine se superpose d'ailleurs celle d'une autre diastase, l'érepsine qui, incapable d'attaquer les substances albuminoïdes elles-mêmes (2), est un puissant agent d'hydrolyse de leurs dérivés, les albumoses et les peptones (3).

Si l'on s'en rapporte à ce que l'on observe dans les digestions *in vitro*, il se ferait dès maintenant un peu d'ammoniaque, celle-ci étant vraisemblablement le résultat de la fixation d'eau sur un acide aminé :

$$R{-}CH(NH^2){-}COOH + H^2O = R{-}CH(OH){-}COOH + NH^3$$

Il semble bien prouvé aujourd'hui qu'en dehors de toute intervention microbienne, les diastases intestinales puissent réaliser cette ultime hydrolyse (Delezenne).

1. Ce que l'on désigne sous les noms d'albumoses et de peptones ne correspond qu'à des groupes de corps rangés sous le même vocable uniquement parce qu'ils donnent quelques réactions de précipitation et de coloration communes. Il est bien certain qu'au point de vue de leur grandeur moléculaire, les individus chimiques de chaque groupe doivent être différents. On distingue d'ailleurs dans le groupe des albumoses les proto et les deutéro-albumoses. Dans le groupe des peptones, on pressent qu'il doit y avoir une énorme différence de grandeur moléculaire entre les dérivés les plus immédiats des albumoses, insolubles dans l'alcool faible, et les produits très dégradés déjà, très voisins des peptides, qui se dissolvent dans l'alcool à 80 degrés.

2. Sauf la caséine qui peut être dédoublée directement par l'érepsine.

3. Pour certains auteurs, le suc intestinal ne contiendrait d'érepsine, diastase purement endocellulaire, que celle qui diffuse des cellules desquamées de la muqueuse. Bergmann a montré qu'il en était ainsi pour l'érepsine du suc pylorique (Bergmann, *Skand. Arch. f. Physiol.*, t. XVIII, p. 119; 1906) et Frouin soutient cette théorie pour l'érepsine de l'intestin. On peut d'après cela admettre que l'hydrolyse digestive des produits absorbés se continue dans l'épaisseur de la muqueuse.

Quand aux acides nucléiques dérivés des nucléoprotéines, le suc pancréatique ne les dédouble pas : son unique action sur eux est de les rendre dialysables, c'est-à-dire de leur permettre d'être absorbés par la muqueuse intestinale.

Voilà pour la digestion proprement dite, pour la digestion que nous appellerons aseptique, parce que dans les plus sévères conditions d'observation, avec un contrôle bactériologique rigoureux, on en a pu reproduire toutes les phases sans l'ingérence des microbes. Mais il est une autre digestion, septique celle-là, purement microbienne, moins profitable à l'organisme, qu'il nous faut mentionner aussi parce qu'elle aboutit à la formation de l'ammoniaque : c'est celle qui a pour siège le gros intestin. Ni le cæcum, ni le colon ne sécrètent de diastases agissant sur les matières albuminoïdes ou leurs dérivés, mais les microbes qui pullulent dans cette partie du tube digestif trouvent dans le résidu du bol alimentaire cheminant vers l'anus un milieu de culture qu'ils attaquent vigoureusement. C'est là que les matières albuminoïdes qui ont échappé à l'hydrolyse diastasique et que les amino-acides qui ont échappé à la résorption sont activement décomposés en ammoniaque et acides gras ces derniers étant à leur tour consommés par les microbes anaérobies qui en poussent la dégradation jusqu'aux termes ultimes $CO^2$, $CH^4$, $CH^3SH$, $H^2S$, $H^2O$ et $H^2$.

C'est ce qui se passe du moins pour les amino-acides de la série grasse. Les acides aminés cycliques, eux aussi, perdent par hydratation leur groupe $NH^2$ et des oxydations subséquentes dégradent le composé résiduel, mais le radical aromatique dificilement comburable ne se résout pas en $CO^2$ et $H^2O$. Les combustions s'arrêtent à des corps qu'on retrouve en grande partie dans l'urine, et dont la filiation avec les acides aminés générateurs a pu être établie par des observations bactériologiques *in vitro*.

La tyrosine, par exemple, subit la série de transformations suivantes :

1° $OH—C^6H^4—CH^2—CH.NH^2—COOH + H^2O =$
Tyrosine
$= NH^3 + OH—C^6H^4—CH^2—CH.OH—COOH$
ammoniaque — ac. paraoxyphényloxypropionique

2° $OH—C^6H^4—CH^2—CH.OH—COOH + H^2O =$
ac. paraoxyphényloxypropionique
$= CO^2 + H^2O + \underline{OH—C^6H^4—CH^2—COOH}$ *
ac. paraoxyphénylacétique

3° $OH—C^6H^4—CH^2—COOH = CO^2 + \underline{OH—C^6H^4—CH^3}$
ac. paraoxyphénylacétique — crésol

4° $OH—C^6H^4—CH^3 + O^3 = OH—C^6H^4—COOH + H^2O$
crésol — ac. paraoxybenzoïque

5° $OH—C^6H^5—COOH = CO^2 + \underline{OH—C^6H^5}$
ac. paraoxybenzoïque — phénol

Le tryptophane donne parallèlement les produits suivants :

1° $NH=C^8H^5—CH^2—CH.NH^2—COOH + H^2O =$
tryptophane
$= NH^3 + NH=C^8H^5—CH^2—CH.OH—COOH$
ac. scatoloxyacétique

2° $NH=C^8H^5—CH^2—CH.OH—COOH + O^2 =$
ac. scatoloxyacétique
$= \underline{NH=C^8H^5—CH^2—COOH} + CO^2 + H^2O$
ac. scatolcarbonique

3° $NH=C^8H^5—CH^2—COOH = \underline{NH=C^8H^5—CH^3} + CO^2$
ac. scatolcarbonique — scatol

4° $NH=C^8H^5—CH^3 + O^3 = \underline{NH=C^8H^5—COOH + H^2O}$
scatol — acide indolcarbonique

* Les corps soulignés d'un trait sont ceux qui, résorbés par l'intestin, mais inassimilables, sont éliminés par le rein et se retrouvent dans l'urine.

$$5^{\circ}\quad \underset{\text{acide indolcarbonique}}{NH{=}C^{8}H^{5}{-}COOH} = \underline{\underset{\text{indol}}{NH{=}C^{8}H^{6}}} + CO^{2}$$

$$6^{\circ}\quad \underset{\text{indol}}{NH{=}C^{8}H^{6}} + O = \underline{\underset{\text{indoxyle}}{NH{=}C^{8}H^{5}{-}OH}}$$

Le crésol, le phénol et l'indoxyle, que l'on considère comme des produits caractéristiques de la putréfaction, sont éliminés par le rein à peu près totalement à l'état de crésyl-, phényl-, et indoxyl- sulfates alcalins, combinaisons plus solubles et surtout moins toxiques que les phénols.

C'est encore à l'action des microbes qu'est attribuable la présence dans le gros intestin de ces ammoniaques organiques, les leucomaïnes, découvertes et étudiées par M. le professeur A. Gautier (1).

B. Assimilation. — Absorption par la muqueuse intestinale de tous les produits solubles (ou seulement dialysables) engendrés par la digestion ; reconstitution d'albumines spécifiques aux dépens des acides aminés d'origine hétérogène (animale ou végétale) ; distribution par voie sanguine de ces albuminoïdes aux organes qui les modifient, les différencient, pour les adapter à leurs fonctions ; tels sont les phénomènes dont l'ensemble constitue l'assimilation. A vrai dire l'assimilation est des trois phases de la nutrition la plus complexe et la plus mystérieuse encore. Comme ni expérimentalement, ni théoriquement, rien ne permet de supposer qu'il y ait ici production d'ammoniaque, nous nous dispenserons d'exposer les hypothèses assez nombreuses qui ont été émises quant au chimisme de l'assimilation (2). Mentionnons seulement que d'après les recherches les

1. Pour l'historique et la mise au point, voir : A. Gautier, *C. R. Ac. des Sc.*, t. XCIV, p. 1119 ; voir encore pour les leucomaïnes digestives : A. Gautier et Etard, *C. R. Ac. des Sc.*, t. XCIV, pp. 1357 et 1598 ; t. XCVII, pp. 263 et 325.

2. Dans la thèse récente de Delaunay, on trouvera avec un exposé très clair de nos connaissances sur le sujet, une théorie séduisante de l'assimilation des substances protéiques. H. Delaunay : Contribution à l'étude du rôle des acides aminés dans l'organisme animal ; thèse Bordeaux 1910.

plus récentes, le coefficient d'assimilation des protéiques alimentaires s'élève à 90-92 0/0 ; le reste, soit 7 à 8 0/0 seulement, est rejeté avec les fèces.

C. Désassimilation. — La désassimilation est la phase au cours de laquelle s'accomplissent, d'une part, les phénomènes chimiques de dégradations produisant la chaleur nécessaire à l'entretien de la vie et, d'autre part, l'élimination des résidus inutilisables ou nuisibles.

Si nous possédons aujourd'hui quelques données précises sur la nature et le siège de ces dégradations dans l'économie, il n'en a pas toujours été de même. A une époque qui n'est pas encore très éloignée de nous, on admettait volontiers qu'hydrates de carbone, matières grasses et albuminoïdes se dégradaient suivant un processus uniforme d'oxydations dont le poumon ou le foie avaient tour à tour le monopole, suivant les idées particulières ou les préférences de tel ou tel auteur.

Il y a une vingtaine d'années, alors que la théorie des oxydations exclusives ralliait encore les suffrages de tous ou presque tous les physiologistes, alors qu'on ne voyait dans les composés azotés de l'urine que les résidus des oxydations des substances protéiques, M. le professeur A. Gautier formula le premier que dans la dégradation des albuminoïdes *in vivo*, des phénomènes d'hydrolyse et de réduction devaient précéder les oxydations, que celles-ci portaient, non pas sur les molécules complexes, mais sur leurs produits de dédoublement hydrolytique.

Les travaux relativement récents de Salkowski, de Jacoby, de Vernon, etc., sur l'autolyse sont venus confirmer d'une façon éclatante la théorie dont M. le professeur Gautier se fit le défenseur, tant à son cours de la Faculté que dans ses publications (1). Le phénomène qu'on désigne sous le nom d'autolyse consiste, on le sait, dans la solubilisation partielle ou complète des organes ou des tissus abandonnés à la macération aqueuse ;

1. Voir à ce sujet A. Gautier, *C. R. Ac. des Sc.*, t. CXVIII, p. 902 (1894) et les différentes éditions du *Traité de Chimie biologique* de A. Gautier (Masson, Paris).

dans le liquide de macération on peut caractériser toute une série de produits d'hydrolyse (albumoses, peptones, acides aminés, etc.) apparus comme sous l'influence d'un ferment digestif. Quand Schutzenberger (1), puis Béchamp (2), auxquels on doit les premières observations d'autolyse signalèrent l' « autodigestion » de la levure de bière et du foie, on crut assez généralement, malgré la précaution qu'avait prise Béchamp d'opérer en présence d'un antiseptique, qu'il s'agissait d'un phénomène de putréfaction dans lequel, de toute nécessité, intervenaient les microbes, de connaissance récente alors. Les expériences ultérieures de Salkowski (3) levèrent les doutes sur ce point. En répétant dans des conditions d'asepsie très précises les travaux des auteurs précédents, Salkowski ne put que confirmer les faits décrits par Schutzenberger, par Béchamp et les autres (Salomon (4), Schmiedeberg (5), etc.) qui s'étaient entre temps intéressés à cette question. Allant plus loin que ses prédécesseurs dans l'interprétation de ce phénomène, parce qu'il avait remarqué que les tissus ou organes préalablement chauffés perdent la propriété de s' « autodigérer », Salkowski fut le premier à soupçonner que l'autolyse avait pour cause l'existence d'une diastase digestive endocellulaire. Cette diastase, Jacoby (6) fut assez heureux pour l'isoler des macérations d'organes et de tissus dilacérés par un broyage énergique, et montra qu'elle se comporte, vis-à-vis des albuminoïdes, comme la trypsine du suc pancréatique ; c'est à cause de son analogie avec ce ferment qu'on la désigne souvent sous le nom d'endotrypsine. Depuis la découverte de Jacoby, l'existence de ferments endocellulaires autolytiques a été démontrée dans tous les organes et tous les

1. Schutzenberger. *C. R. Ac. des Sciences,* 1874.

2. Béchamp. *C. R. Ac des Sciences,* 1865.

3. Salkowski. Uber Autodigestion der Organe. *Klin. Med.* Supp. XVII, p. 77; 1890

4. Salomon. *Arch. f. Anat. u. Physiol.,* p. 361; 1881.

5. Schmiedeberg. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.,* t. XIV, p. 288; 1881.

6. Jacoby. Uber die fermentative Eiweissspaltung und Ammoniakbildung in der Leber. *Zeitschr. f. physiol. Chemie,* t. XXX, p. 149; 1900.

tissus (1). Vernon (2) a établi que, à côté de l'endotrypsine, tous les organes contiennent aussi de l'érepsine, ferment dont nous avons déjà eu l'occasion d'indiquer la grande activité de dégradation vis-à-vis des premiers produits d'hydrolyse des protéines. Enfin, d'après Abderhalden et ses nombreux collaborateurs, tous les tissus contiennent en outre des diastases dédoublant des polypeptides (peptidases) (3).

Ces travaux sur l'autolyse ont singulièrement éclairé le sujet qui nous occupe ici. Ce qu'il importe surtout d'en retenir, c'est qu'il n'est pas d'organe spécialisé dans la désintégration des substances protéiques, mais que dans tout organe chaque cellule possède les réactifs de cette désintégration. Ainsi que le soutenait M. A. Gautier, elle commence dans la profondeur de la cellule, en vie anaérobie, par un processus d'hydrolyses et non par des oxydations comme on l'avait longtemps enseigné.

a) *Désassimilation des protéines.* — Donc, après que les protéases ou trypsines endocellulaires ont peptonisé les albuminoïdes, l'érepsine et plus généralement des peptidases interviennent et continuent l'attaque jusqu'à la production d'acides aminés. C'est vraisemblablement elles encore qui président à la désamination hydrolytique.

La désamination, dont nous avons déjà trouvé des exemples dans la putréfaction intestinale, consiste dans la transformation de l'acide aminé en ammoniaque, d'une part, et acide ternaire d'autre part. Dans l'organisme, elle est le fait, soit d'une réaction hydrolysante, soit d'une réaction réductrice (4) :

1. Une très intéressante revue de Lauxoy publiée dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur* (15 et 30 avril 1908), contient un exposé clair et une excellente bibliographie de la question des diastases endocellulaires.

2. Vernon. *Journ. of Physiol.*, t. XXXII, p. 33 (1904) et t. XXXIII, p. 85; 1905.

3. Voir les indications bibliographiques dans *Biochemisches Handlexikon*, pp. 610, 611 et 622.

4. Dans une série de travaux du plus haut intérêt, Félix Ehrlich a mis en lumière la généralité du phénomène de la désamination chez les êtres vivants. Il a montré d'abord que la levure transforme par désamination et perte de

$$R{-}\underset{\displaystyle NH^2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + H^2O \quad = \quad NH^3 + R{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}COOH$$

ou

$$R{-}\underset{\displaystyle NH^2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + H^2 \quad = \quad NH^3 + R{-}CH^2{-}COOH$$

C'est ainsi que jusqu'à l'apparition des corps ternaires (oxy-acides ou acides gras) la dégradation de la molécule de protéine se poursuit sans l'intervention de l'oxygène. D'une façon générale, ce n'est qu'au moment où les produits de dislocation de l'albumine ont perdu leur caractère azoté qu'ils deviennent à proprement parler comburables.

$CO^2$ la valine en alcool isobutyrique et la leucine en alcool isoamylique, prouvant ainsi que les principaux produits de l'huile de fusel résultent de l'action de la levure sur ses aliments azotés et ne proviennent pas des hydrates de carbone comme on l'avait cru jusque-là. Plus tard, F. Ehrlich a montré encore que l'acide succinique ce « produit accessoire » de la fermentation alcooli. que, n'était pas davantage un dérivé des sucres, mais qu'il provenait de l'acide glutamique par désamination, perte de $CO^2$ et oxydation de l'alcool intermédiaire :

1° $COOH{-}CH^2{-}CH^2{-}CHNH^2{-}COOH + H^2O$ =
acide glutamique

$$= NH^3 + CO^2 + \underset{\text{alcool intermédiaire non isolé}}{COOH{-}CH^2{-}CH^2{-}CH^2OH}$$

2° $COOH{-}CH^2{-}CH^2{-}CH^2OH + O^2 \quad = \quad \underset{\text{acide succinique}}{COOH{-}CH^2{-}CH^2{-}COOH} + H^2O$

(V. F. Ehrlich. *Bioch. Zeitschr.*, t. II, p. 52 ; 1906. — T. XVIII, p. 391 ; 1909).

En 1883, A. Gautier et Etard avaient déjà observé que les microbes agissant sur les matières albuminoïdes produisent des acides aminés qui s'hydratent, perdent leur groupe $NH^2$ et parfois se décarboxylent. Il est curieux de remarquer que parmi les corps résultant de la désamination, de la décarboxylation et de l'oxydation subséquente des acides aminés, ces auteurs avaient alors caractérisé l'acide succinique et en avaient déjà précisé l'origine (V. Gautier et Etard ; *C. R. de l'Ac. des Sc.*, t. XCVII, p. 325 ; 1883).

Claude Bernard (1) avait admis que, dans l'organisme, les albumines pouvaient contribuer à la production du glycogène ; Müller (2), Neuberg et Langstein (3), Almagia et Embden (4), Ringer et G. Lusk (5), etc., ont démontré il y a quelques années l'exactitude de cette hypothèse. Les acides aminés après désamination sont, en grande partie, transformés en glycogène ou en glucose, par le foie (6). Le terme de passage des albuminoïdes aux hydrates de carbone est précisément le corps ternaire issu de la désamination.

Consommé directement ou emmagasiné, après quelques transformations, sous forme de glycogène (ou peut-être même de matière grasse), ce composé ternaire est destiné à subir une combustion complète. Chez un sujet bien portant, il se résout en $CO^2$ et $H^2O$, par fixation d'oxygène. Dans certains cas pathologiques quand l'organisme est impuissant à réaliser les oxydations physiologiques, l'imperfection des combustions se traduit par l'augmentation de l'acidité des humeurs (acidose) et l'apparition dans l'urine de composés anormaux, aldéhydiques, cétoniques et acides : glucose, acétone, acides β-oxybutyrique, acétylacétique, etc. C'est là une importante notion sur laquelle nous aurons à revenir.

La désamination est en somme un phénomène très général s'appliquant à la presque totalité des acides aminés. On ne saurait toutefois dire qu'il s'applique intégralement à tous les dérivés azotés des protéines. Nous allons rapidement dresser le bilan

1. Claude Bernard. Leçons sur le diabète et la glycogénèse, Paris, Baillière, 1877.

2. Müller. *Deutsche med. Wochenschr.*, n° 13 ; 1899.

3. Neuberg et Langstein. *Arch. f. Anat. und Physiol.*, p. 514 ; 1903.

4. Almagia et Embden. *Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol.*, t. VII, p. 298 ; 1905.

5. Ringer et G. Lusk. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. LXVI, p. 115 ; 1910. Ces auteurs montrent de plus, dans leur mémoire, que la tyrosine, corps cyclique, ainsi qu'on pouvait s'y attendre n'est pas transformée en glucose par l'organisme.

6. Pflüger qui longtemps s'était élevé contre l'opinion de Claude Bernard, s'y était complètement rallié vers la fin de sa vie ainsi qu'en témoigne une de ses dernières publications. *Arch. f. d. gessamte Physiol.*, p. 131 ; 1910.

des corps qui y échappent totalement ou partiellement. Ce sont d'abord des corps éliminés par l'urine, agrégats plus ou moins complexes d'acides aminés, dont l'azote constitue de 4 à 7 0/0 de l'azote urinaire total et qui font partie de ce que l'on appelle « l'azote indosé de l'urine ». Ce groupe comprend les acides oxyprotéique (1), antoxyprotéique (2), alloxyprotéique (3), uroferrique (4) et ce que Mme Eliacheff dans le laboratoire de M. A. Gautier et, plus récemment, Abderhalden et Pregl ont étudié sous le nom de résidu non dialysable de l'urine (5). On peut y ajouter les pigments urinaires (urochrome, uroroséine, uroérythrine, etc.) dont la constitution est peu connue encore.

Vient ensuite le glycocolle dont une partie au moins, sans désamination préalable, se soude dans l'organisme à des corps aromatiques. Dans le rein, par exemple, le glycocolle se com-

1. Bondzynski et Gottlieb. Uber einen bisher unbekannten Harnbestandteil, die Oxyproteïnsaüre. *Zentralbl. f. med. Wissensch.*, n° 33, p. 577 ; 1897.

2 Bondzynski et Panek. Uber Alloxyproteïnsaüre, einen normalen Harnbestandteil. *Ber. d. d. chem. Gess.*, t. XXXV, p. 2959 ; 1902.

3. Bondzynski, Dombrowski et Panek. Uber die Gruppe von stiesckstoff- und schwefelhaltigen organischen Saüren, welche im normalen Menschenharn enthalten sind. *Zeitschr. f. phys. Chem.*, t. XLV, p. 83 ; 1905.

Les corps décrits par Bondzynski et ses collaborateurs présentent ces particularités communes de ne donner aucune des réactions des substances protéiques (ni buiret, ni Millon) et, tout en étant composés de carbone, d'hydrogène, d'azote, de soufre et d'oxygène, comme les albuminoïdes, d'être particulièrement riches en oxygène. Voici par exemple leur composition centésimale :

Acide oxyprotéique : C = 39,62 0/0; H = 5,64 0/0; N = 18,08 0/0; S = 1,12 0/0; O = 35,54 0/0.

Acide antoxyprotéique : C = 43,21 0/0; H = 4,91 0/0; N = 24,4 0/0; S = 0,61 0/0; O = 26,33 0/0.

Acide alloxyprotéique : C = 41,33 0/0; H = 5,70 0/0; N = 13,55 0/0; S = 2,19 0/0; O = 37,23 0/0.

tandis que pour les albuminoïdes, l'analyse donne les chiffres suivants : C = 50.6 à 54,5 0/0; H = 6,5-7.3 0/0; N = 15,0-17,6 0/0; S = 0,3-2,2 0/0; O = 21.5-23,5 0/0.

4. O. Thiele. Uber Uroferrinsaüre. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXVII, p. 251 ; 1903.

5. Mme Eliacheff, citée par A. Gautier, dans son *Traité de Chimie*, t. III, p. 628. Edit. de 1892.

Abderhalden et Pregl. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XLVI, p. 19; 1905.

bine avec l'acide benzoïque (né lui-même de la dégradation des protéiques (v. page 18). pour donner l'acide hippurique ($C^6H^5-CO-NH-CH^2-COOH$). Cet acide hippurique est éliminé par l'urine ; chez l'homme on en trouve à peu près 1 gramme (dont l'azote constitue 0,5 à 0,6 p. 100 de l'azote urinaire total) dans l'urine des 24 heures. Cet acide est très abondant dans l'urine des herbivores.

Dans le foie, le glycocolle se combine à l'acide cholalique pour donner l'acide glycocholique ($C^{24}H^{39}O^4-NH-CH^2-COOH$) qui est l'un des acides biliaires et s'élimine avec les matières fécales. L'autre acide biliaire, l'acide taurocholique ($C^{24}H^{39}O^4-NH-CH^2-CH^2-SO^3H$) qui s'élimine également avec les fèces est de même formé dans le foie par l'union de l'acide cholalique avec un dérivé indirect, non désaminé, de l'hydrolyse digestive. Ce dérivé c'est la taurine. Celle-ci provient de la cystine par la succession des réactions suivantes :

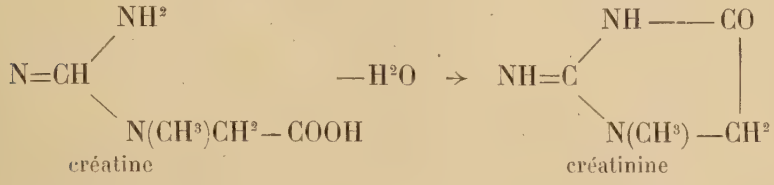
1° $CH^2-S-S-CH^2$ (CH.$NH^2$, COOH) (NH.$^2$CH, COOH) $+H^2=$ 2 $CH^2-SH$ (CH—$NH^2$, COOH)
cystine — cystéine

2° $CH^2-SH$ (CH—$NH^2$, COOH) $+O^3$ $=$ $CH^2-SO^3H$ (CH—$NH^2$, COOH)
cystéine — acide cystéinique

3° $CH^2-SO^3H$ (CH—$NH^2$, COOH) $-CO^2$ $=$ $CH^2-SO^3H$ ($CH^2-NH^2$)
acide cystéinique — taurine

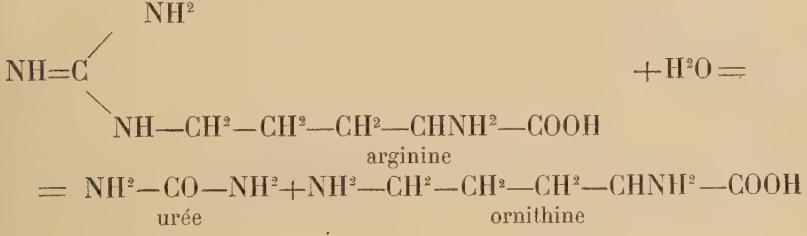
Ce sont enfin deux guanines dont l'une, la créatine, résiste

totalement à la désamination, tandis que l'autre, l'arginine, y échappe à moitié. La créatine qui semble être un déchet de l'activité musculaire, née on ne sait comment, d'on ne sait quel protéique, est anhydrisée dans le foie. C'est sous sa forme d'anhydride, créatinine,




qu'elle est éliminée par l'urine dont elle est un constituant normal. L'homme élimine chaque jour 1 gr. 50 de créatinine dont l'azote représente 2,5 à 4 p. 100 de l'azote urinaire total.

L'autre guanine est un produit direct de l'hydrolyse des protéiques. Sous l'influence d'une diastase hydratante l'arginase découverte par Kossel et Dakin (1), l'arginine fixe les éléments de l'eau et de son groupement guanique se détache une molécule d'urée :




Le résidu de cette hydratation, l'ornithine subit, chez l'homme du moins, une désamination complète ; on n'en retrouve pas trace dans les urines. Chez les oiseaux, l'ornithine remplace le glycocolle dans sa combinaison avec l'acide benzoïque et donne ainsi naissance à l'acide ornithurique.

1. Kossel et Dakin. Ueber die Arginase. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XLI, p 321 ; 1904 et Weitere Mitteillungen, über fermentative Harnstoffbildung. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XLII, p. 181 ; 1904.

Terminons cet exposé sommaire de la dégradation des protéines en mentionnant que le soufre qu'elles contiennent, à part le peu qui est éliminé avec les composés du groupe oxy-protéique et la taurine, subit dans l'organisme une oxydation complète. L'acide sulfurique qui en résulte est en totalité excrété par l'urine, en partie à l'état de sulfates alcalins et en partie à l'état de combinaison avec les produits phénoliques de la putréfaction et de l'alimentation.

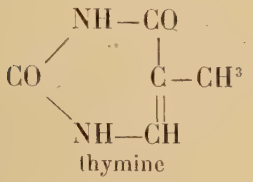
b) *Désassimilation des nucléoprotéines.* — Tout ce que nous venons de dire des protéines s'applique évidemment aux deux molécules de protéine qui se détachent des nucléoprotéides sous l'influence des trypsines endocellulaires.

L'acide nucléique résiduel subit ensuite l'attaque d'un ferment soluble, la nucléase (1), qui le décompose en ses constituants : acide phosphorique, hydrates de carbone, bases pyrimidiques et puriques. Mais, tandis que les hydrolyses des acides nucléiques par les acides minéraux à l'ébullition donnent naissance, ainsi que nous l'avons mentionné plus haut (v. p. 14), à trois bases pyrimidiques (thymine, cytosine et uracile) et à quatre bases puriques (adénine, xanthine, guanine et hypoxanthine), la nucléase, réactif moins violent, limite son action à la production de deux bases pyrimidiques, la thymine et la cytosine, d'une part, et de deux bases puriques, l'adénine et la guanine, d'autre part. Ces quatre bases peuvent être appelées bases primaires ; les autres, uracile, xanthine et hypoxanthine qui

1. La nucléase a été décrite pour la première fois par Iwanoff (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXIX, p. 31 ; 1903) qui en a reconnu la présence dans les cultures de deux moisissures : *aspergillus niger* et *penicillium glaucum*. Nakayama, peu de temps après, trouva dans les macérations de muqueuse intestinale un ferment soluble attaquant les acides nucléiques, ferment qu'il confondit avec l'érepsine (*Zeitschr. f. physiol. Chem.* t. LXI, p. 348 ; 1904). Sachs, un an plus tard, signalait l'existence de la nucléase dans quelques organes des animaux (*Zeitschr f. physiol. Chem.*, t. LXVI, p. 337 ; 1905) et Schittenhelm en a depuis méthodiquement recherché la répartition dans les organes de l'homme et des animaux (*Zeitschr. f. physiol: Chem* , t. XLII, p. 25 ; 1904 — t. XLV, p. 121 ; 1905 — t. XLVI, p. 354, 1905).

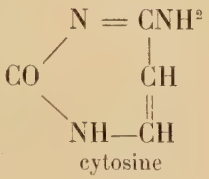
dérivent de l'une des bases de leur groupe (pyrimidique ou purique) par une hydrolyse secondaire, sont les bases nucléiques secondaires.

Les bases pyrimidiques primaires répondent aux formules suivantes :



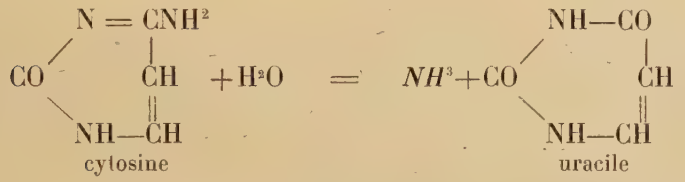
thymine

et

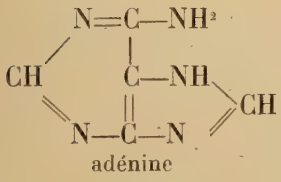


cytosine

L'uracile, base pyrimidique secondaire, naît de la cytosine par fixation des éléments de l'eau et séparation d'ammoniaque :

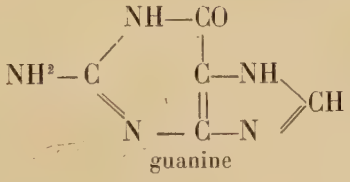



Dans le groupe purique, les deux bases primaires ont pour formule :



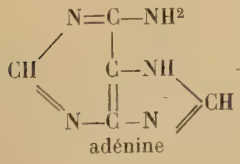
adénine

et



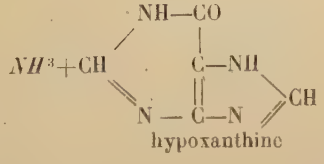
guanine

L'une des bases secondaires, l'hypoxanthine, dérive de l'adénine par simple hydrolyse :



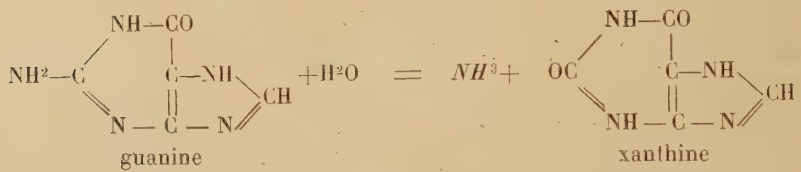
adénine

=



hypoxanthine

L'autre base purique secondaire, la xanthine naît de même, par hydrolyse, de la guanine :




guanine xanthine

Dans les hydrolyses par les acides, on arrive, sans saisir la transition, au mélange de bases primaires et secondaires. Dans l'économie, les hydrolyses secondaires sont effectuées par des diastases spécifiques. Ainsi, la guanase découverte par W. Jones et C. Partridge (1) est le ferment soluble qui transforme la guanine en xanthine ; l'adénase, autre ferment soluble décrit par W. Jones et Winternitz (2), transforme l'adénine en hypoxanthine. Remarquons dès maintenant que la formation des bases nucléiques secondaires s'accompagne de production d'ammoniaque.

Sur le sort ultérieur des bases pyrimidiques, on ne sait rien de certain, si ce n'est qu'on ne les retrouve pas dans les excrétions ; quant à la façon dont elles se dégradent, on en est réduit à des hypothèses que nous nous réservons d'envisager dans le chapitre suivant.

Quant aux bases puriques, une faible partie se retrouve dans les excrétions. Dans une série de déterminations très précises,

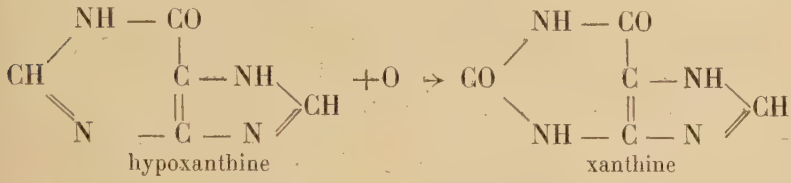
1. W. Jones et C. Partridge. Uber die Guanase. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t XLII, p. 343 ; 1904.

2. W. Jones et Winternitz. Uber die Adenase. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XLIV, p. 1 ; 1905. V. aussi W. Jones et Austrian. Uber die Verteilung der Fermente des Nucleinstoffwechsels. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XLVIII, p. 110 ; 1906.

Schittenhelm a contesté l'individualité de deux diastases et prétend qu'elles se confondent. Cependant, Jones n'ayant rencontré dans la rate de porc que le ferment transformateur de l'adénine, à l'exclusion de tout autre capable d'attaquer la guanine, croit pouvoir démontrer par là que les deux diastases ont bien une individualité distincte.

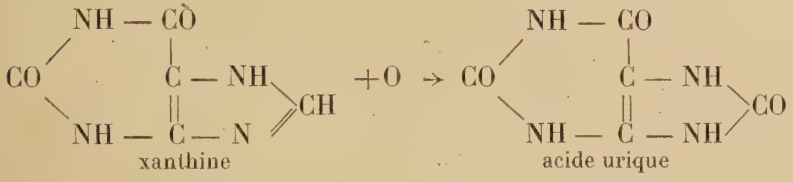
Maillard (1) en a trouvé, en moyenne, 0 gr. 10 dans l'urine des 24 heures, l'azote que ces bases contiennent représentant environ 0,3 pour cent de l'azote urinaire total (2). Une autre partie est transformée par oxydation en un corps dont l'importance physiologique et pathologique a fait l'objet de nombreuses études : l'acide urique.

Par l'intermédiaire d'un ferment oxydant, l'hypoxantho-oxydase, l'hypoxanthine se transforme en xanthine :




hypoxanthine — xanthine

La xanthine, à son tour par oxydation sous l'influence de la xantho-oxydase (ce ferment soluble étant sans doute le même que celui qui oxyde l'hypoxanthine) se transforme en acide urique (3).



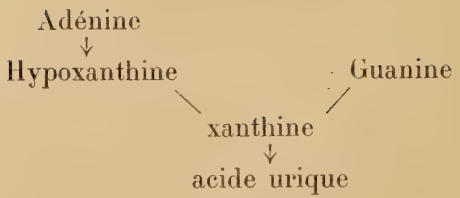

xanthine — acide urique

On peut représenter la série de ces transformations par le schéma :

1. L. C. Maillard. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, t. X, p. 1028 ; 1908.

2. Kruger et Salomon ont publié en 1898 (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. XXIV, p. 364 ; 1898) d'intéressantes analyses sur la nature et la quantité des bases puriques de l'urine.

3. La formation d'acide urique aux dépens des bases puriques dans les macérations d'organes abandonnées à l'autolyse en présence d'oxygène a été observée pour la première fois par Horbaczewski (*Monatshefte f. Chemie*, t. X, p. 624 (1889) et t. XII, p. 221 (1891). C'est à Schittenhelm que revient le mérite d'avoir mis en évidence la nature diastasique du phénomène et d'avoir découvert la xantho-oxydase.




qui fait bien ressortir que l'acide urique est un dérivé des deux bases puriques primaires.

L'acide urique est partiellement éliminé par l'urine sous forme d'urates alcalins ; la dose quotidienne moyenne est d'environ 0 gr. 5 à 0 gr. 6 (0 gr. 68 dans la série de Maillard) dont l'azote représente 1,2 à 1.5 p. 100 de l'azote urinaire total.

Si l'on s'en rapporte aux travaux de Schittenhelm et J. Schmidt (1), il n'y aurait chez l'homme qu'une fraction de l'acide urique qui s'éliminerait par l'urine, la majeure partie subissant, de la part d'une ou de plusieurs diastases, les ferments uricolytiques de Schittenhelm (2), une série de dégradations que nous étudierons plus en détail dans le chapitre suivant et dont les termes ultimes et stables seraient : l'urée, l'acide oxalique et l'anhydride carbonique.

## Répartition de l'ammoniaque dans l'organisme

L'ubiquité des phénomènes de désassimilation cellulaire a pour corollaire évident la présence d'ammoniaque dans tous les organes de l'économie. On trouve dans la littérature quelques documents sur ce point, les mémoires de Nencki et Pawlow (3),

1. Schittenhelm et J. Schmidt. Ablauf des Nukleinstoffwechsels in menschlichen Organen. *Zeitschr. f. experim. Path. und Therapie*, t. IV, p. 424 ; 1907).

2. Schittenhelm. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. XLV, p. 131, p. 152, p. 161 (1905) et t. XLVI, p. 354 (1905).

3. Nencki et Pawlow. Der Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe. (*Arch. f. experiment. Path. und Pharm.*, t. XXXVII, p. 26; 1896).

de Salaskin et Zaleski (1) entre autres. De préférence, nous ne rapporterons ici que les analyses des deux derniers auteurs parce que la méthode qu'ils ont suivie pour d ser l'ammoniaque (déplacement par MgO, à basse température dans le vide) présente plus de garanties que celles qu'ont employées leurs prédécesseurs. Salaskin et Zaleski ont étudié comparativement la répartition de l'ammoniaque dans les organes d'animaux (chiens) placés dans des conditions de nutrition très différentes; les uns normalement alimentés, les autres soumis au jeûne absolu depuis un certain temps.

Voici, exprimées en milligrammes, les quantités d'ammoniaque qu'ils ont trouvées dans 100 grammes de substance :

| | Chiens alimentés | Chiens soumis au jeûne prolongé |
|---|---|---|
| | — | — |
| Muqueuse gastrique | 36,5 | 29,1 |
| Muqueuse intestinale | 32,4 | 18,7 |
| Foie | 23,3 | 17,5 |
| Pancréas | 22,1 | 21,2 |
| Rein | 14,8 | 15,1 |
| Rate | 14,6 | 19,5 |
| Muscle | 12,9 | 14,4 |
| Cerveau | 12,0 | 11,2 |
| Sang de la veine porte | 1,85 | 1,29 |
| Sang artériel | 0,41 | 0,42 |

Les chiffres de ce tableau ne confirment pas seulement la présence de l'ammoniaque dans tous les tissus, ils témoignent encore de l'inégalité de la répartition de ce composé. En effet, nous voyons que le rein, la rate, le muscle et le cerveau contiennent des quantités peu élevées (et à peu près égales) d'ammoniaque, tandis que d'autres organes, le pancréas, le foie et les muqueuses du tube digestif en renferment beaucoup. La

1. Salaskin et Zaleski. Ammoniak im Blut hungernder und normaler Hunde. (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXV, p. 246; 1902).

première explication que l'on puisse proposer pour interpréter ces différences, c'est que le tube digestif résorbe l'ammoniaque produite au cours de la digestion gastro-intestinale et de la putréfaction des aliments azotés ; ceci pourrait être considéré comme vrai quand il s'agit des sujets alimentés, mais ne suffit plus pour expliquer les différences du même ordre qu'on observe chez les animaux laissés en inanition.

Il est une autre interprétation qui satisfait aux deux cas. Le rein, la rate, le cerveau sont des organes dont les éléments cellulaires ont une certaine fixité anatomique et ne se renouvellent pas ; au contraire, l'épithélium glandulaire de la muqueuse gastro-intestinale et des glandes annexes du tube digestif est en voie de régénération, d'autodigestion et de reconstitution perpétuelle, et c'est au cours de ces phénomènes chimiques et histologiques que la muqueuse s'enrichit en ammoniaque.

Quelques points nous restent à éclaircir : sous quelle forme circule l'ammoniaque produite dans les tissus ? S'engage-t-elle dans des combinaisons salines, ou bien est-elle transformée en un autre composé moins toxique pour l'organisme ? Ce sont des questions auxquelles nous essaierons de répondre dans les chapitres suivants (v. chap. II, p. 52 et suiv.)

*
* *

Dans l'étude que nous venons de faire du métabolisme des substances protéiques, nous avons trouvé la réponse à la question que nous nous étions posée quant au mécanisme et au siège de la production d'ammoniaque dans l'organisme. Cette réponse peut se formuler ainsi :

*L'ammoniaque endogène (c'est-à-dire celle qui n'est pas préformée dans les aliments) prend naissance aux dépens des acides aminés et des bases nucléiques au cours de la digestion, de la putréfaction et surtout de la désassimilation des albuminoïdes* (désamination ammonigène dans tous les organes).

## CHAPITRE II

### L'URÉE

L'urée est à la fois le composé le plus abondant et le représentant le plus simple des corps azotés organiques de l'urine des mammifères. Dans l'urine des 24 heures, l'homme sain en élimine de 20 à 30 grammes dont l'azote représente un peu plus des quatre cinquièmes de l'azote urinaire total.

Dans la littérature chimique, l'urée est assez souvent désignée sous les termes synonymes de carbamide ou de diamide carbonique. On peut, en effet, considérer l'urée soit comme l'amide de l'acide carbamique (ou aminoformique).

$$\underset{\text{acide formique}}{H—COOH} \rightarrow \underset{\substack{\text{acide aminoformique}\\ \text{ou carbamique}}}{NH^2—COOH} \rightarrow \underset{\text{carbamide ou urée}}{NH^2—CO—NH^2}$$

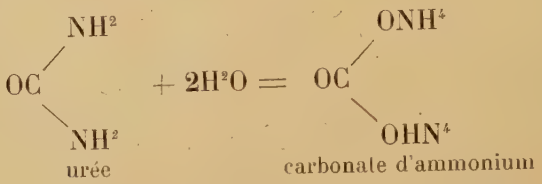
soit comme la diamide de l'acide carbonique :

acide carbonique hydraté — diamide carbonique ou urée

L'urée est, on le voit, un corps monocarboné de structure fort peu compliquée et c'est la simplicité même de sa composi-

tion qui en facilita l'étude chimique à peu près complète dès les premiers jours de la chimie moderne (1).

Une des plus importantes propriétés de l'urée, c'est son aptitude à fixer les éléments de l'eau, à s'hydrolyser, pour se transformer en carbonate d'ammonium.




urée — carbonate d'ammonium

Il suffit de maintenir longtemps à l'ébullition ou de chauffer sous pression une solution aqueuse d'urée pour assister à cette transformation que la présence des alcalis ou des acides accélère énormément (2).

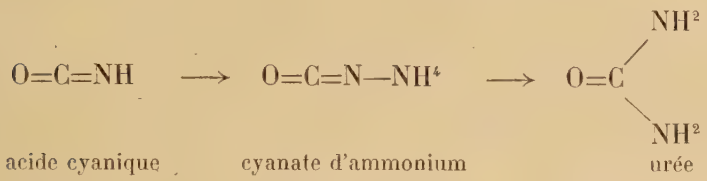
Le mécanisme de la production de carbonate d'ammonium aux dépens de l'urée avait été entrevu par Vauquelin (3) dès 1824, et Dumas, quelques années plus tard, confirma que l'urée n'était que du carbonate d'ammonium déshydraté. L'avenir n'a point démenti cette conception et l'on sait aujourd'hui réaliser une

1. L'urée fut découverte en 1773 par Rouelle le cadet, qui lui donna le nom de corps savonneux de l'urine (Rouelle le cadet, *Journ. de Médecine*, 1773). Fourcroy et Vauquelin en entreprirent l'étude, l'appelèrent urée et, les premiers, décrivirent la combinaison cristallisée qu'elle donne avec l'acide nitrique (Fourcroy et Vauquelin, *Ann de Chimie et de Physique*, t. XXXII, p. 86; an VIII). En 1819, un savant anglais, W. Prout découvrit ses principales propriétés (Prout, *Ann. de Chimie et de Physique*, t. X, p. 367; 1819). Un chimiste français, Proust, l'année suivante, parvint à l'obtenir à l'état de pureté en décomposant son nitrate par $CO^3Pb$ (Proust, *Ann. de Chimie et de Physique*, t. XIV, p. 267; 1820).

2. Van Tieghem a découvert en 1864 un microbe, *Micrococcus ureæ*, qui hydrolyse l'urée et la transforme en $CO^3(NH^4)^2$ (*C. R. Ac. des Sc.*, t. LVIII, p. 210; 1864). Ce microbe opère ce dédoublement au moyen d'une diastase, l'uréase, successivement étudiée par Musculus *C. R. Ac. des Sc.*, t. LXXXII, p. 333; 1876), puis par Miquel (*Ann. de micrographie*, t. I et II; 1890).

3. Vauquelin *Ann de Chimie et de Physique*, 2e série, t. XXV, p. 423; 1824.

synthèse de l'urée en chauffant en tube scellé, vers 130-140°, du carbonate d'ammonium (1). Mais la première synthèse de l'urée, celle qui marque une date dans l'histoire de la chimie, parce qu'elle fut le premier exemple de synthèse d'un corps organique naturel, fut obtenue par Wœhler (2) en 1828. Wœhler découvrit que le cyanate d'ammonium se transforme par chauffage de sa solution aqueuse en son isomère l'urée :




Depuis, les synthèses se sont multipliées et l'on a signalé la formation d'urée, *in vitro*, dans toute une série de réactions, plus particulièrement à partir des substances protéiques ou de leurs dérivés. Nous aurons l'occasion, dans ce chapitre même, de revenir avec plus de détails sur ce point.

*
* *

Il nous suffira d'appliquer à la recherche de l'origine exogène ou endogène de l'urée les méthodes qui nous ont servi à déterminer l'origine de l'ammoniaque urinaire, pour nous convaincre que l'urée est de formation endogène. En effet, d'une part, les aliments végétaux ne contiennent pas d'urée et les aliments d'origine animale, la chair musculaire, par exemple, en renferment tout au plus quelques centigrammes par kilogramme ; d'autre part, le jeûne même longtemps prolongé ne tarit pas l'excrétion de la carbamide. S'il est vrai que la quantité d'urée éliminée s'abaisse dès les premiers jours du jeûne, jamais, même après plusieurs semaines de privation d'aliments,

1. Basaroff. *Bull Soc. chim.*, 2e série, t. X, p. 250 ; 1868, et L. Bourgeois, *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. XVII, p. 474 ; 1897.
2. Wœhler. *Ann. de Chimie et de Physique*, t. XXXVII, p. 330 ; 1828.

l'azote uréique ne descend au-dessous d'un certain taux et dans les cas extrêmes, il représente encore 50 pour cent et plus de l'azote urinaire total. Les exemples suivants témoignent de la persistance de l'excrétion de l'urée pendant l'inanition. Dans l'urine d'un homme vigoureux qui dut, à cause d'un ulcère gastrique, se soumettre pendant quelques jours au jeûne absolu, von Noorden (1) a trouvé :

| | 1er jour | 2e jour | 3e jour | 4e jour |
|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — |
| | Gr. | Gr. | Gr. | Gr. |
| Azote uréique par 24 heures . | 8,57 | 9,5 | 7,5 | 6,3 |
| Azote total . . . . . | 10,2 | 11,8 | 9,9 | 8,6 |
| Rapport azoturique $\frac{\text{N ur.} \times 100}{\text{N total}}$ . | 84 | 81 | 76 | 74 |

Au cours de leurs recherches sur l'excrétion de l'azote chez le jeûneur Succi, E. et O. Freund ont également observé la persistance de l'élimination de l'urée. Voici, d'ailleurs, les chiffres qu'ils ont publiés à ce propos :

| | 1er au 5e jour | 6e au 10e jour | 11e au 15e jour | 16e au 20e jour |
|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — |
| | Gr. | Gr. | Gr. | Gr. |
| Azote uréique . . . | 53,82 | 30,34 | 23,27 | 15,26 |
| Azote total . . . . | 60,74 | 45,71 | 28,01 | 22,23 |
| Rapport azoturique . | 88 | 88 | 83 | 69 |

Quelques années plus tard, lors d'une nouvelle période de jeûne du même Succi, Brugsch (3), en suivant jour par jour son sujet, obtint des résultats du même ordre :

1. Von Noorden. *Handbuch d Pathol. d. Stoffwechsels*, 2e édit., t. I, p. 516

2. E. et O. Freund. Beitr. zum Stoffwechsel im Hungerszustande. *Wien. Klin. Rundschau*, n° 5/6 ; 1901.

3 Brugsch. Eiweisszerfall und Acidosis im extremen Hunger mit besonderer Berücksichtig. d. Stickstoffvertheilung im Harn. *Zeitschr. f. exper. Path. und Therapie*, t. I, p. 419; 1905.

| Jours de jeûne | Azote uréique Gr. | Azote total Gr. | Rapport azoturique |
|---|---|---|---|
| 23e. . . . | 3.36 | 5,83 | 57,67 |
| 24e. . . . | 4,13 | 6,41 | 64,43 |
| 25e. . . . | 4,15 | 6,27 | 66,26 |
| 26e. . . . | 3,87 | 6,18 | 62,68 |
| 27e. . . . . | 3,69 | 6,30 | 58,67 |
| 28e. . . . | 2,63 | 4,43 | 59,36 |
| 29e. . . . | 2,26 | 4,19 | 54,02 |
| 30e. . . . | 5,84 | 8,92 | 69,35 |

On pourrait allonger la liste de ces exemples (1), sans utilité d'ailleurs. Qu'il s'agisse de l'homme, du chien, du lapin ou de tout autre mammifère, il est surabondamment démontré que le jeûne ne tarit pas l'excrétion de l'urée. *Voici donc un premier point d'acquis : l'urée est d'origine endogène.*

Il n'est pas douteux non plus que l'urée provienne de la désassimilation des albuminoïdes. C'est en effet avec les régimes riches en protéiques que les quantités d'urée éliminées par l'urine sont le plus élevées. Voici, à cet égard, les moyennes d'analyses rapportées par Schulze (2) et Gumlich (3).

| | Régime carné | Régime mixte | Régime végétarien |
|---|---|---|---|
| Rapport azoturique, d'après Schulze. | 88,6 | 85,5 | |
| Rapport azoturique, d'après Gumlich. | 87,1 | 86,5 | 81,3 |

Je citerai encore un exemple emprunté au *Précis de physiologie* de M. Arthus (4). Cet exemple tout à fait caractéristique se rapporte à un chien auquel on administra, pendant un certain

1. Consulter à ce sujet le traité, déjà cité, de von Noorden.

2. Schulze Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung amidartiger Substanzen (*Pflugers Arch* , t. XLV, p. 401; 1889).

3. Gumlich. Ueber die Ausscheidung des Stickstoffs im Harn (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XVII, p. 10; 1893).

4. Arthus. *Précis de Physiologie*, 3e édit., 1 vol. Masson, Paris, 1908; p. 492.

temps, des rations de viande de plus en plus élevées ; on peut constater que l'urine s'enrichissait d'autant plus en urée que la quantité de protéiques ingérée était plus forte :

| Viande ingérée | Urée | Viande ingérée | Urée |
|---|---|---|---|
| 300 gr. | 32 gr. | 1.500 gr. | 106 gr. |
| 600 » | 49 » | 1.800 » | 128 » |
| 900 » | 68 » | 2.000 » | 144 » |
| 1.200 » | 88 » | 2.500 » | 173 » |

Où le problème de l'uréogenèse devient plus compliqué, c'est quand il s'agit de déterminer le mécanisme même de la formation de l'uréé dans l'économie, quand il s'agit, en d'autres termes, de désigner le ou les précurseurs immédiats de l'urée dans l'organisme. L'urée provient-elle directement du démembrement de la molécule albuminoïde ou bien ne prend-elle naissance qu'au cours de réactions d'hydratation, d'oxydation ou de condensation portant sur les produits déjà connus de nous, de l'hydrolyse digestive? Telle est la question que nous allons envisager maintenant ; nous verrons qu'elle comporte, actuellement encore, bien des incertitudes et de nombreuses lacunes.

## Le mécanisme de l'uréogénèse
## Les précurseurs de l'urée dans l'organisme

Nous avons fait allusion, dans le chapitre précédent, à cette théorie trop exclusive qui pendant longtemps, à la suite des travaux de Lavoisier sur les combustions respiratoires, a dominé toute la physiologie, théorie qui admettait qu'indifféremment, hydrates de carbone, matières grasses et substances protéiques étaient détruits par oxydation dans l'organisme. L'urée fut ainsi considérée comme le produit le plus important

de l'oxydation, *in animo*, des albuminoïdes. Cette opinion trouva en Béchamp le plus ardent défenseur. Ce savant, dans un travail fort important, sa thèse pour le doctorat en médecine (1), soutint le premier que les albuminoïdes traités par le permanganate de potassium, en solution alcaline, produisent de l'urée. Les résultats de Béchamp contestés par O. Loew (2) furent confirmés par Ritter (3), puis dans la suite par Hofmeister (4), par Hugounenq (5), par Jolles (6), par Schulz (7), par Eppinger (8), etc. Mais, du fait que cette réaction soit possible *in vitro*, s'ensuit-il, comme on l'a prétendu, qu'elle se produise dans l'organisme ? Et d'ailleurs, même dans le tube à essai, l'urée représente-t-elle, ainsi qu'on l'a admis, un groupement détaché *directement*, par voie d'oxydation, de la grosse molécule albuminoïde ? Ne prend-elle pas plutôt naissance au cours de réactions secondaires ? Cette dernière opinion paraît d'autant plus vraisemblable que Franz Hofmeister a reconnu lui même que la propriété de fournir de l'urée par oxydation n'est pas spéciale aux albuminoïdes, mais que la plupart des corps organiques, azotés ou non, en produisent à la condition que l'oxydation soit effectuée en liqueur ammoniacale. Il est un autre argument qui plaide contre la théorie de « l'urée, produit direct de l'oxydation des protéiques » ; à côté de l'urée, l'oxydation

1. Béchamp. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris, 1856. Voir encore sur le même sujet : Béchamp. *Ann. de Chim. et de Phys*, 3e série, t. XLVII, p. 291 et t. LXVIII, p. 348, et même auteur (*C. R. Ac. des Sc.*, t. LXX, p. 866 ; 1870).

2. O. Loëw. *Journ. f. prakt. Chem*, nouvelle série, t. II.

3. Ritter Sur la transformation des matières albuminoïdes en urée par l'hypermanganate de K (*C. R Ac. des Sc.*, t. LXXIII, p. 1219 ; 1871)

4. Franz Hofmeister. Ueber Bildung des Harnstoffs durch Oxydation (*Arch. fur experimen. Pathol. und Pharmak.*, t. XXXVII, p 426 ; 1896).

5 Hugounenq. Production d'urée dans l'oxydation de l'albumine par le persulfate d'ammonium. (*C. R. Ac. des Sc.*, t. CXXXII, p. 1240 ; 1901).

6. Jolles. Beiträge zur Kenntniss der Eiweisskörper (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXII, p. 361 ; 1901).

7. Schulz. Ueber d. Darstellung von Harnstoff durch Oxydation (*Zeitschr. f. physiol. Chem.* t. XXXIII, p. 363 ; 1901).

8. Eppinger. *Beitr. zur chem. Physiol. und Pathol.*, t. IV, p. 481 ; 1905.

*in vitro* des albuminoïdes donne encore de nombreux composés dont on n'a jamais signalé la présence dans l'organisme. Il est douteux que les partisans de cette théorie parviennent à tirer, en faveur de leur opinion, un grand parti de la découverte dans l'urine humaine de ces composés azotés particulièrement riches en oxygène que nous avons énumérés ailleurs : les acides oxy-antoxy- et alloxyprotéiques. L'origine de ces corps et leur métabolisme nous sont d'ailleurs complètement inconnus encore.

Par contre, la découverte des diastases hydrolysantes endocellulaires d'une part, et, d'autre part, les perfectionnements des méthodes analytiques qui permettent de suivre, presque terme par terme, les produits de la rétrogradation des substances azotées ont nettement établi que les substances protéiques sont dégradées, dans l'organisme, par une succession d'hydrolyses. C'est parmi les produits de ces hydrolyses, parmi les plus dégradés même, que nous allons trouver les précurseurs immédiats de l'urée. Et, c'est ainsi qu'il faut entendre, avec M. le professeur Armand Gautier que « l'urée est un produit de la vie anaérobie des tissus ».

En réalité, exprimée sous cette forme absolue, la formule de M. A. Gautier ne s'applique guère qu'à un seul cas connu jusqu'ici : celui où, par hydrolyse, l'urée se détache toute formée de la molécule d'un certain acide aminé, l'arginine. En dehors de ce cas unique, la formule vraie serait celle-ci : tous les générateurs de l'urée [acides aminés, ammoniaque, composés puriques (1)] sont des produits de la vie anaérobie des tissus. Prenons, par exemple le cas de l'ammoniaque, qui est sans conteste le plus important des générateurs de l'urée : il n'est pas douteux que l'ammoniaque dérive des substances protéiques par une succession de réactions où n'intervient pas l'oxygène. Mais l'ammoniaque, produit de la vie anaérobie, ne suffit pas à faire de l'urée ; elle peut tout au plus servir à la formation des groupements $-NH^2$ de ce corps. Quant au

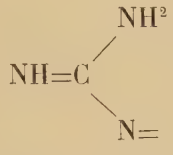
1. Si tant est que ceux-ci puissent être considérés comme des générateurs de l'urée.

groupe CO=, il est presque toujours emprunté à l'anhydride carbonique qui est en général le résidu de la combustion d'un corps carboné (1). Il ne serait par conséquent pas tout à fait exact de dire de l'urée, dans ce cas, qu'elle est, comme l'ammoniaque employée à sa synthèse, un produit de la vie anaérobie.

Nous étudierons successivement, comme précurseurs de l'urée, les acides aminés, l'ammoniaque, puis les composés nucléiques.

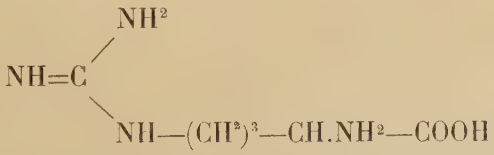
## Les acides aminés considérés comme précurseurs de l'urée dans l'organisme

*a*) Parmi les acides aminés qui se produisent au cours de la désassimilation des protéiques, il en est qui doivent de suite attirer notre attention, ce sont ceux qui possèdent un groupement guanidique.



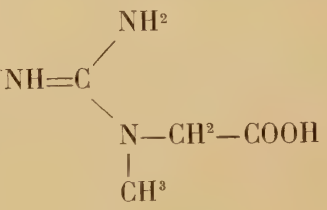
lequel groupement est facilement transformable en urée. On connaît précisément deux acides aminés présentant cette particularité. Ce sont :

1° L'arginine ou acide amino-guanidylvalérique

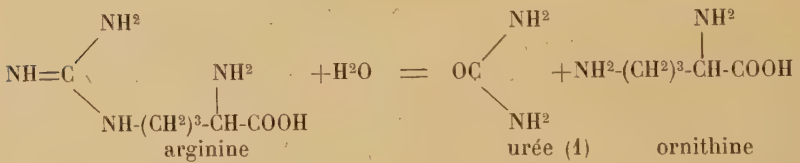


1. Je dis : *en général* et non pas *toujours*. Il faut en effet penser à la possibilité de phénomènes de décarboxylation produisant $CO^2$ par voie anaérobie comme l'avait vu A. Gautier dans la putréfaction et comme l'a récemment établi F. Ehrlich dans ses études sur la levure citées dans une note du chapitre premier (page 22).

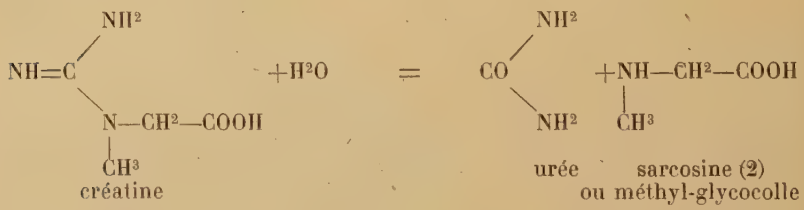
2° La créatine ou acide méthylguanidylacétique



L'arginine traitée par l'eau de baryte chaude s'hydrolyse en donnant naissance à une molécule d'urée et à une molécule d'un acide aminé que nous connaissons déjà, l'ornithine :




Dans les mêmes conditions, la créatine se dédouble en urée et sarcosine.




Cette facile production d'urée à partir de deux corps aussi répandus que l'arginine et la créatine a donné à penser qu'un semblable dédoublement devait se produire dans l'économie.

En ce qui concerne l'arginine, le bien-fondé de cette suppo-

1. L'urée que Schutzenberger trouvait dans le résidu du traitement des albuminoïdes par la baryte n'avait pas d'autre origine que le dédoublement de l'arginine suivant ce schéma.

2. Remarquons, en passant, que tandis que l'ornithine est un produit constant de la désassimilation des protéiques, on n'a jamais signalé la présence de la sarcosine ni dans les tissus, ni dans les liquides de l'organisme.

sition s'est révélé par la découverte dans le foie d'une diastase qui opère cette hydrolyse. Kossel et Dakin (1) qui l'ont découverte l'ont nommée arginase. Ils furent amenés à la rechercher dans le foie à la suite d'une curieuse observation de M. le professeur Richet (2). Ce savant avait remarqué qu'un foie prélevé aseptiquement sur l'animal, puis trempé dans la paraffine et abandonné aseptiquement à lui-même pendant quelques heures, s'enrichit progressivement en urée, que la quantité de celle-ci, qui ne dépassait pas 0 gr. 2 par kilogr. de foie au début de l'expérience, atteignait jusqu'à 0 gr. 8 par kilogr. après 4 heures de séjour de l'organe dans l'étuve à 38°. Cette observation faisait bien soupçonner qu'une enzyme présidait à la formation de l'urée dans cette expérience. La diastase que Kossel et Dakin trouvèrent dans les macérations de tissu hépatique fut essayée tour à tour sur de nombreux dérivés des albuminoïdes et ce

1. Kossel et Dakin : Ueber die Arginase (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XLI, p. 321; 1904) et Weitere Mitteil. über fermentative Harnstoffbildung (même journ. t. XLII, p. 181; 1904)

2. Ch. Richet. De la formation d'urée dans le foie après la mort (*C. R. Ac. des Sc.*, t. CXVIII. p. 1125; 1894). Chassevant et Richet (*C. R. Soc. de Biol.*, p. 793; 1897). Gottlieb (*Centrabl. f. d. Krankh. der Harnorgane*, t. VI, p. 480; 1895), puis Schwartz (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XLI, p 60 ; 1898) ; puis O. Lœwi (*Zeitschr. f. physiol. Chem.* t. XXV, p. 511 ; 1898) ont confirmé l'observation de Ch. Richet en ce qui concerne l'apparition dans le foie en autolyse d'un corps « présentant les réactions de l'urée ».

Jacoby (*Virchow's Arch.*, t. CLVII, p. 261; 1899) a fait au sujet de ce corps une remarque pleine d'à-propos. On sait qu'au cours de l'autolyse du foie, il y apparition d'acide urique, et plusieurs auteurs (Chassevant et Richet entre autres), ont constaté d'autre part que cet acide disparaissait complètement après quelque temps, cela sous l'influence d'une diastase découverte dans la suite par Schittenhelm : l'uricase. Or, Wiechowski, dans un travail dont il sera question plus loin, a vu que l'uricase transformait presque intégralement l'acide urique en allantoïne, laquelle a beaucoup de réactions communes avec l'urée (solubilité dans le mélange alcool-éther, dégagement d'azote sous l'influence des agents oxydants, etc.). En telle sorte qu'on peut se demander si c'est bien en présence d'urée provenant de l'arginine, en présence d'allantoïne provenant de l'acide urique ou en présence d'un mélange des deux corps que s'est trouvé Ch. Richet Il n'en est pas moins vrai que c'est l'expérience de Richet qui a conduit Kossel et Dakin à la découverte de l'arginase et que cette diastase a une action bien spécifique.

n'est qu'aux dépens de l'arginine qu'elle produit de l'urée. Chose remarquable, en effet, l'arginase n'agit pas sur l'autre guanidine naturelle la créatine. Kossel et Dakin reconnurent la présence de l'arginase dans divers organes (muqueuse intestinale, rein, thymus).

L'arginine subit-elle dans l'organisme l'attaque uréogénétique de l'arginase ? C'est vraisemblable. Reprenant un argument qui nous a servi plus haut, on objectera peut-être qu'il n'est pas fatal que la réaction obtenue *in vitro* par Kossel et Dakin se produise dans l'économie. Soit, mais à cela nous répondrons qu'ici les deux réactifs, arginine et arginase, ont été isolés tous deux de l'organisme, et, mieux encore, du même organe, le foie où ils voisinent. Un autre fait, de découverte assez récente, tend bien à démontrer que l'arginine subit normalement ce dédoublement diastasique dans le foie. Wohlgemuth (1) a observé que l'intoxication phosphorée qui fait naître dans le foie des lésions qui entravent son fonctionnement normal, détermine l'apparition d'arginine non décomposée dans l'urine ; or, à l'état physiologique, l'urine ne renferme jamais la moindre quantité de ce corps.

Nous pouvons donc admettre que l'arginine est dans l'organisme l'un des précurseurs immédiats de l'urée. L'urée produite suivant ce mécanisme représente-t-elle une part importante de l'urée excrétée ? Voilà qui est plus douteux. En effet, si tous les albuminoïdes renferment le noyau arginine, il en est peu qui en contiennent des quantités importantes. D'après Kossel (2), voici la richesse en arginine de quelques protéiques alimentaires (3) :

1. Wohlgemuth. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XLIV, p. 74; 1905.

2. Kossel. L'état actuel de la chimie des albuminoïdes. *Revue génér. des Sciences*, t. XIII, p. 455 ; 1902.

3. On ne connaît guère comme substances très riches en arginine que celles que Kossel a extraites du sperme de certains poissons (hareng, saumon, esturgeon) où elles sont combinées avec l'acide nucléique. Ces substances qu'on désigne sous le nom de protamines sont considérées comme des albuminoïdes simplifiés. Elles en donnent presque toutes les réactions, mais ne renferment pas de soufre.

| | Arginine p. 100 |
|---|---|
| Syntonine de la viande de bœuf . | 5,0 |
| Caséine du lait . . . . . | 4,8 |
| Caséine du gluten . . . . . | 4,4 |
| Gélatine . . . . . | 9,3 |
| Gliadine . . . . . | 3,4 |
| Zéine du maïs . . . . . | 1,82 |

Si on réfléchit que par l'action de l'arginase, l'arginine ne fournit à l'état d'urée qu'environ le tiers de son poids, on se représentera facilement qu'il faudrait absorber des quantités d'aliments tout à fait inusitées pour fournir, aux dépens de la seule arginine, les 25-30 grammes d'urée quotidienne.

Selon toute vraisemblance, l'urée directement détachée de l'arginine représente à peine quelques centièmes de l'urée excrétée.

Quant à la créatine, encore que l'on considère depuis longtemps que par un processus semblable à celui qui dédouble l arginine, elle puisse être hydrolysée dans l'organisme, on n'a pas réussi jusqu'alors à découvrir l'agent de cette réaction. L'arginase, nous l'avons vu, a une action spécifique limitée à l'arginine ; la créatinase, si tant est qu'elle existe, reste à trouver. Rien n'est moins certain d'ailleurs que l'existence d'une telle diastase (1). Il semble en effet que la seule réaction que subisse la créatine avant d'être éliminée consiste dans sa transformation dans le foie en anhydride (créatinine) par perte d'une molécule d'eau.

Les auteurs (2) qui ont fait ingérer à l'homme ou aux animaux

1. Quelques auteurs (Gottlieb, Stangassinger, van Hoogenhuyze et Verploegh) ont donné les noms de créatinase et de créatase à des diastases (?) qui auraient la propriété de dégrader respectivement la créatine et la créatinine en produisant des corps non identifiés (Voir : *Zeitsch. f. physiol., Chem.*, t. LII, p. 1 ; t. LV, pp. 295 et 322 ; t. LVII, p. 161 ; t. LIX, p. 101).

2. C. Voit. Das Verhalten des Kreatins, Kreatinins und Harnstoffs im Thierkorper (*Zeitschr. f. Biol.*, t. IV, p. 77 ; 1868).

Mallet. Physiological effect of Kreatin and Kreatinin (Depart. of. Agriculture, Bull. 66, Washington ; 1899).

soit de la créatine, soit de la créatinine pour voir si l'urée urinaire augmenterait d'une quantité proportionnelle à celle de l'azote ingéré sous cette forme, ont généralement constaté que la presque totalité de ces composés (de 60 à 95 p. 100) se retrouvait à l'état de créatinine dans l'urine. Les récentes expériences de van Hoogenhuyze et Verploegh (1), qui ont étudié sur eux-mêmes et sur des malades l'influence de l'ingestion de créatine sur la répartition des principaux composés azotés de l'urine, n'établissent pas davantage que la créatine se transforme en urée dans l'organisme.

*b*) Pour les autres acides aminés, ceux qui ne possèdent pas le groupement uréogène guanidique, plusieurs travaux attestent qu'ils sont transformables en urée dans l'économie.

Les premières expériences sur ce sujet ont été réalisées par Schultzen et Nencki (2). Ces auteurs faisant ingérer à des chiens mis en observation pendant un certain temps des acides aminés (glycocolle, leucine) constatèrent que l'urée excrétée par l'animal augmentait d'une quantité à peu près équivalente à l'azote aminé ingéré. Von Knieriem, quelques années plus tard, confirma ces résultats (3).

Salkowski (4) croyant trouver dans les expériences de Schultzen et Nencki quelques imperfections qui rendaient délicate l'interprétation des résultats, les recommença avec des méthodes nouvelles. A son tour, il constata la transformation en urée des acides aminés ingérés (glycocolle, alanine, sarcosine). Voici, par exemple, des chiffres d'expériences se rapportant au glycocolle :

1. Van Hoogenhuyze et Verploegh. Weitere Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LVII, p. 161 ; 1908).

2. Schultzen et Nencki. Ueber die Vorstufen des Harnstoffs im Organismus (*Berichte d. deutsche chem. Gessell* , t. II, p. 566; 1869).

3. Von Knieriem. Beiträge zur Kenntniss der Bildung des Harnstoffs im tierischen Organismus (*Zeitsch. f. Biologie*, t. X, p. 263; 1874. 2e partie du mémoire).

4. Salkowski. Beiträge zur Theorie der Harnstoffbildung (*Zeitsch. f. physiol. Chemie*, t. IV, p. 100; 1880).

1° Chien pesant 19 kg. 45 recevant depuis plusieurs jours la même ration de pain, de lait et de lard.

| | Glycocolle ingéré | Azote uréique excrété |
|---|---|---|
| | — | — |
| 1er jour. . . . . | 0 | Gr. 3,248 |
| 2e jour . . . . . | 0 | 3,061 |
| 3e jour . . . . . | 14 gr. 6 | 5,675 |
| 4e jour . . . . . | 0 | 3,442 |
| 5e jour . . . . . | 0 | 3,253 |

2° Chien pesant 20 kg. 4 au début de l'expérience et 19 kg. 44 à la fin, maintenu pendant six jours au jeûne absolu.

| | Glycocolle ingéré | Azote uréique excrété |
|---|---|---|
| | — | — |
| 1er jour. . . . . | 0 | Gr. 4,50 |
| 2e jour . . . . . | 0 | 4,52 |
| 3e jour . . . . . | 0 | 4,14 |
| 4e jour . . . . . | 0 | 4,58 |
| 5e jour . . . . . | 25 Gr., 0 | 7,44 |
| 6e jour . . . . . | 0 | 4,13 |

Il est manifeste que l'excrétion d'urée augmente considérablement les jours d'ingestion de l'acide aminé ; à ce point de vue, l'organisme du lapin (herbivore) réagit comme celui du chien (omnivore). Dans une autre publication, Salskowski (1) établit encore que l'acide aspartique se comporte comme les autres acides aminés qu'il avait précédemment étudiés.

On pourrait se demander si l'augmentation de l'urée ne tient pas à une action secondaire ; si, par exemple, le glycocolle ou tout autre acide aminé n'agit pas en augmentant la désintégration protéique. Salkowski a été au-devant de cette objection. Pendant toute la durée de la période d'observation, il dosait

1. Salkowski. Ueber das Verhalten d. Asparaginsaüre im Organismus (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XLII, p. 207 ; 1904).

chaque jour le soufre urinaire total ; il remarqua ainsi que l'élimination du soufre, témoin de la désintégration protéique, restait assez constante, du commencement à la fin de l'expérience, pour que l'on ne pût attribuer qu'à la transformation des acides aminés ingérés l'augmentation de l'urée. Tout récemment encore, Levene et Meyer (1) ont constaté, eux aussi, l'augmentation de l'urée excrétée après ingestion d'acides aminés ou de dipeptides.

Par une autre méthode, celle des circulations intrahépatiques artificielles, Salaskin (2) est arrivé aux mêmes conclusions que les auteurs précédents.

Salaskin avait adopté la technique suivante : il sacrifiait un chien *à jeûn depuis 24 ou 48 heures*, prélevait le foie et faisait circuler dans cet organe du sang défibriné ; pendant les premiers passages, le sang s'enrichissait en urée, mais il arrivait un moment où, quels que fussent le nombre des passages et la durée de la circulation, la teneur en urée devenait constante ; dès lors, après un dosage, Salaskin ajoutait au sang une quantité connue d'acide aminé, poursuivait la circulation artificielle pendant quelques heures et dosait ensuite l'urée contenue dans le sang.

L'expérience suivante, extraite du mémoire de Salaskin, montre qu'après quelques passages, la teneur en urée reste assez constante pour qu'on puisse tabler sur les résultats obtenus par cette méthode.

*Animal à jeûn depuis 48 heures*

100 centimètres cubes de liquide de circulation artificielle contiennent :

1. Levene et Meyer. Elimination of total nitrogen, urea and ammonia following the administration of aminoacids, glycyl-glycine and glycyl-glycyl-anhydride (*American Journ of Physiol*., t. XXV, p. 215; 1909).

2. Salaskin. Ueber die Bildung von Harnstoff in der Leber der Saügethiere aus Amidosaüren der Fettreihe (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. XXV, p. 128; 1898).

| | |
|---|---|
| Après 4 passages. . . . . | Gr. 0,0333 d'urée |
| — 6 — . . . . . | 0,0438 — |
| — 13 — . . . . . | 0,0430 — |
| — 22 — . . . . . | 0,0436 — |

Les résultats des expériences avec acides aminés sont consignés dans le tableau ci-dessous :

| Urée dans 100 cc. de sang | | Nature et quantité de l'acide aminé ajouté | Nombre de passages | Rendement en urée fourni par l'acide aminé |
|---|---|---|---|---|
| Avant l'addition de l'acide aminé | A la fin de l'expérience | | | |
| Gr. 0,0449 | Gr. 0,0744 | 1 Gr. Glycocolle | 25 | 73,75 pour cent |
| — 0,0424 | — 0,0753 | 1 — — | 25 | 81,75 — |
| — 0,0422 | — 0,0738 | 2 — — | 25 | 39,50 — |
| — 0,0594 | — 0,1462 | 2 — — | 30 | 100,00 — |
| — 0,0386 | — 0,0458 | 2 Gr. Leucine | 28 | 14,00 — |
| — 0,0585 | — 0,1062 | 2 — — | 22 | 100,00 — |
| — 0,0585 | — 0,0910 | 2 — — | 19 | 85,82 — |
| — 0,0360 | — 0,0617 | 2 Gr., 2 Ac. aspart. | 26 | 51,49 — |

On peut donc admettre comme démontrée la transformation des acides aminés en urée. Il nous reste à savoir comment s'effectue cette transformation. Hofmeister (1) admet que l'acide aminé brûle tout d'un bloc et que l'urée prend naissance, sans intermédiaire, au cours de cette combustion. Drechsel (2) soutient, lui aussi, qu'il y a oxydation de l'acide aminé, mais que cette oxydation aboutit non à l'urée, mais au carbamate d'ammoniaque, lequel serait ultérieurement transformé en urée.

1. Hofmeister. *Loc. cit.*, page 8.
2. Drechsel. Voir plus loin.

Enfin, l'opinion le plus généralement admise aujourd'hui, c'est que l'acide aminé subit d'abord la désamination, d'où résultent un acide ternaire et de l'ammoniaque qui se combinent pour donner un sel ammoniacal. Suivant un récent mémoire de Neubauer et Hans Fischer (1), la désamination serait en effet la règle pour les acides aminés circulant dans le foie.

Les deux dernières hypothèses ont ceci de commun, on le voit, qu'elles placent entre l'acide aminé et l'urée un corps intermédiaire, un sel ammoniacal, qui serait, lui, le véritable précurseur de l'urée. En d'autres termes, la production de l'urée, à partir des acides aminés (exception faite pour l'arginine, bien entendu) se réduirait au cas que nous allons étudier dans le prochain paragraphe, celui de la transformation des sels ammoniacaux en urée.

## Les sels ammoniacaux considérés comme précurseurs de l'urée dans l'organisme

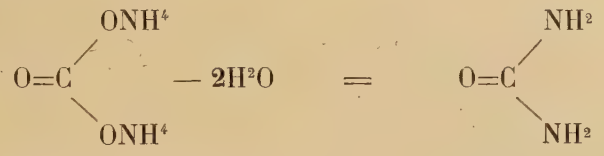
A la fin du chapitre précédent, nous avons abandonné l'ammoniaque au moment où, suivant des processus que nous avons décrits, elle vient de se produire dans les tissus. Examinons maintenant ce qu'elle devient.

Dès sa formation, l'ammoniaque se trouve en présence de nombreux acides issus du métabolisme général : d'une part, des acides minéraux tels que l'acide phosphorique qui provient du dédoublement des acides nucléiques et l'acide sulfurique qui provient de l'oxydation des groupements sulfurés des protéines ; d'autre part, des acides organiques provenant soit de la désintégration protéique (oxyacides résiduels des désaminations), soit du métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone et des graisses (acide glycuronique, lactique, etc.). Les

1. Otto Neubauer et Hans Fischer. Desaminierung, Reduktion und Kohlensaüre Abspaltung in der künstlich durchbluteten Leber (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXVII, p. 230; 1910).

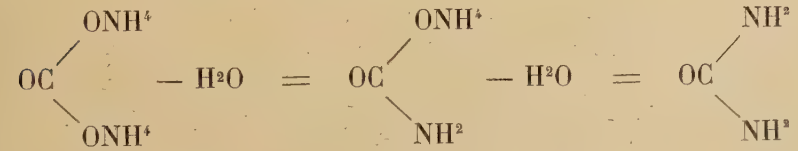
bases fixes, chaux, magnésie, soude, potasse, sont en général en quantité insuffisante, surtout chez les carnivores et les omnivores, pour saturer ces acides ; l'ammoniaque supplée à cette insuffisance et conjure le danger d'intoxication acide en se combinant aux acides de l'organisme au fur et à mesure de leur formation.

Les acides non combustibles ($PO^4H^3$, $SO^4H^2$) et la plus grosse partie des acides difficilement combustibles (acide urique, acide oxalique, etc.) sont ainsi éliminés par le rein à l'état de sels d'ammonium. Les acides organiques les moins résistants à l'oxydation se résolvent en $CO^2$ et $H^2O$ ; finalement, l'ammoniaque en excès se combine avec $CO^2$. Le carbonate d'ammoniaque qui en résulte est considéré par la plupart des physiologistes comme le précurseur soit médiat, soit immédiat de l'urée. Suivant Schmiedeberg (1), le carbonate d'ammoniaque perdrait d'emblée deux molécules d'eau pour donner directement naissance à l'urée :




carbonate d'ammonium — urée

Nencki et Drechsel ne sont point tout à fait de cet avis ; selon eux, le précurseur immédiat de l'urée serait le produit de déshydratation intermédiaire entre le carbonate d'ammoniaque et l'urée : le carbamate d'ammonium.

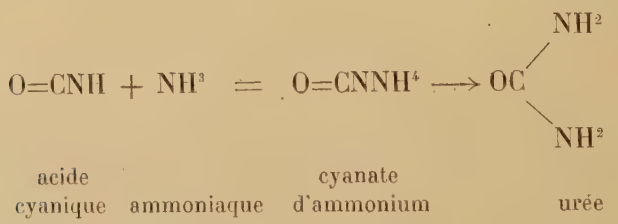



carbonate d'ammonium — carbamate d'ammonium — urée

1. Schmiedeberg. Harnstoffbildung im Tierkorper (*Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak.* t. VIII, p. 1 ; 1879).

Ce n'est là qu'une petite nuance. Ce qui en a accrédité l'opinion, c'est que Drechsel, Abel, Muirhead (1) ont pu démontrer que le carbamate d'ammonium est un constituant normal du sang et de l'urine et que Nencki, Hahn et Pawlow (2) ont prétendu que dans certaines conditions qui entravent l'uréogénèse (fistule d'Eck), le sang s'enrichissait énormément en carbamate d'ammonium. Drechsel admet que le carbamate, suivant une expérience qu'il réalisa *in vitro*, se produit dans l'oxydation des amino-acides; on peut aussi bien soutenir d'ailleurs, pour expliquer la présence de ce composé dans les liquides de l'organisme, que le carbamate d'ammoniaque est un produit de déshydratation que tous les tissus de l'organisme ont le moyen de former aux dépens du carbonate, mais que seul le foie a le pouvoir de transformer en urée.

Enfin, pour mémoire, citons encore une autre théorie suivant laquelle, dans l'organisme, l'ammoniaque se combinerait à l'acide cyanique produit d'oxydation des albuminoïdes (?) pour donner du cyanate d'ammonium qu'une transposition isomérique convertirait en urée :




C'est là une hypothèse tout à fait délaissée aujourd'hui, et cela pour la bonne raison qu'on n'a jamais signalé la présence

1. Drechsel. Ueber die Oxydation von Glykokoll und das Vorkommen der karbaminsaüre im Blut. (*Ber. d. sächs. Akad.*, année 1875; p. 172)

Drechsel et Abel. Ein neues Vorkommen von Karbaminsaüre (*Dubois Arch.*, année 1891, p. 236).

Abel et Muirhead Karbaminsaüre in Menschen und Hundeharn (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.* t., XXXI, p. 15; 1893).

2. Nencki, Hahn et Pawlow. Die Eckschc Fistel und ihre Folgen für den Organismus (*Arch f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XXXIII, p. 161; 1893).

d'acide cyanique ni dans les humeurs ni dans les tissus. Personne, pas même sans doute son auteur, Salkowski (1), ne la défend plus.

Ce qui est certain, quelque théorie que l'on admette, celle de Schmiedeberg ou celle de Nencki et de Drechsel, c'est que les sels ammoniacaux, surtout les sels à acide organique, sont transformables en urée dans l'économie. La démonstration en a été faite à de nombreuses reprises et suivant des procédés expérimentaux variés. On a établi : *a*) que l'ingestion des sels ammoniacaux détermine une augmentation du poids de l'urée éliminée par l'urine sans augmentation équivalente de l'ammoniurie ; *b*) que lorsque, par la méthode des circulations artificielles, on fait circuler dans le foie du sang chargé de sels ammoniacaux, ce sang s'enrichit en urée ; *c*) que la suppression de l'organe essentiel de l'uréogénèse, le foie, détermine la disparition, ou du moins une très notable diminution de l'urée coïncidant avec une augmentation considérable des sels ammoniacaux dans le sang, les organes et l'urine.

a) *Ingestion des sels ammoniacaux.* — Parmi les sels ammoniacaux, il faut établir une distinction entre les sels à acide minéral et les sels à acide organique. Nous avons admis que les sels organiques aboutissent par oxydation au carbonate d'ammonium qui, par déshydratation directe, donne l'urée ou par déshydratation ménagée, engendre le carbamate précurseur immédiat de l'urée. Pour faire de l'urée, encore faut-il partir d'un sel transformable en carbonate d'ammoniaque. Or, un sel à acide minéral, sulfate ou chlorure d'ammonium, ne pourra se transformer en carbonate qu'à la condition de rencontrer dans l'organisme le carbonate d'une base fixe (alcaline ou alcalino-terreuse) ; par double décomposition des deux sels en présence, il se formera du carbonate d'ammonium :

1. Salkowski. Harnstoffbildung im Tierkorper (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 1 ; 1877).

$$2NH^4Cl + CO^3Na^2 = CO^3(NH^4)^2 + 2NaCl.$$

Dans l'organisme des carnivores, les carbonates alcalins et alcalino-terreux n'abondent pas, à telle enseigne que nous avons vu qu'ils ne suffisent pas à saturer les acides forts et qu'une partie de l'ammoniaque est employée à les suppléer dans ce rôle; on ne peut guère espérer, en conséquence, qu'un sel d'ammoniaque à acide minéral introduit dans l'organisme de ces animaux y trouve les conditions nécessaires à sa transformation en carbonate, puis en urée. Il n'en va pas de même pour les herbivores ; les végétaux sont riches en sels organiques de calcium, de magnésium et surtout de potassium qui se résolvent par combustion dans les carbonates correspondants ; c'est même à ce fait que tient la forte alcalinité des humeurs et de l'urine des herbivores. On peut donc prévoir que le sulfate ou le chlorure d'ammonium trouvant chez ces animaux les conditions nécessaires à leur transformation en carbonate pourront aboutir à l'urée. Chez les omnivores, suivant que la ration comportera un plus ou moins grand apport de végétaux ou, d'une façon générale, d'aliments riches en sels organiques de Ca, Mg, K ou Na, on devra s'attendre à des divergences quant au rendement en urée à la suite des ingestions de sels minéraux d'ammonium.

Ainsi s'explique qu'ayant malencontreusement choisi un sel minéral, le chlorure, et n'ayant pas toujours tenu compte des conditions d'alimentation de leurs sujets d'expérience, les premiers auteurs qui ont fait ingérer des sels ammoniacaux soient arrivés à des résultats contradictoires.

Neubauer (1) qui a ouvert la série de ces recherches avait fait consommer à un homme, pendant cinq jours consécutifs, une dose totale de 10 grammes de $NH^4Cl$. Comme pendant le même temps, il retrouva dans l'urine, en sus de la quantité normale moyenne, une quantité d'ammoniaque correspondant à 9 gr. 57 du sel ingéré, il se refusa à admettre que les sels ammoniacaux fussent transformés par l'organisme.

1. Neubauer. *Journal f. prakt. Chemie*, t. XLIV.

Lohrer (1) qui expérimenta sur lui-même et retrouva dans son urine 80,8 pour cent du chlorure d'ammonium ingéré (24 gr. 1 retrouvés au lieu de 29 gr. 8 ingérés) conclut exactement comme Neubauer.

Cependant, douze ans plus tard, d'ingénieuses expériences publiées par Boehm et Lange (2) venaient contredire de façon singulière les conclusions des auteurs précédents. Boehm et Lange, après avoir pratiqué la néphrectomie à des lapins et à des chats, injectaient dans la veine jugulaire de ces animaux des solutions de sels ammonicaux, de carbonate ou de chlorure. Ne retrouvant pas trace d'ammoniaque dans l'air expiré, sûrs par conséquent que l'ammoniaque n'avait pas quitté l'organisme, ils sacrifiaient leurs animaux après quelques heures et recherchaient $NH^3$ dans le sang. Or, comme d'une façon générale, ils ne retrouvèrent jamais dans le sang plus du quart de l'ammoniaque injectée, ils conclurent que celle-ci devait être transformée dans l'organisme.

La publication de ce travail suggéra à von Knieriem (3) l'idée de reprendre les expériences de Neubauer et de Lohrer, auxquels il faisait le reproche de n'avoir pas astreint leurs sujets à un régime alimentaire fixe et défini. Von Knieriem fit deux expériences dont voici le résumé :

Expérience I. — Un chien pesant 4 kilos fut soumis à un régime fixe composé de pain de seigle (100 gr.), lait (100 cc.) et eau (200 cc.). Après 4 jours entiers de ce régime, l'animal n'ayant pas sensiblement perdu de son poids, la période d'observation commença. Chaque jour, v. Knieriem détermina l'azote total, l'urée, l'ammoniaque, le chlore et le soufre urinaire, ainsi que l'azote fécal. Au quatrième jour d'observa-

1. Lohrer. Uebergang der $NH^3$ Salze in den Harn (Inaugural Dissertation, Dorpat, 1862).

2. Boehm et Lange. Ueber das Verhalten und die Wirkungen $NH^3$ Salze in thierischen Organismus (*Arch. f. experim. Path. und Parmak.*, t. II, p. 364; 1874).

Lange. Même sujet, Inaugural Dissertation, Dorpat, 1874.

3. Von Knieriem. Beiträge zur Kenntnis der Bildung des Harnstoffs in tierischen Organismus (*Zeitschr. f. Biologie*, t. X, p. 263; 1874).

tion, l'animal reçut, à la sonde, une quantité de $NH^4Cl$ correspondant à 1 gr. 046 d'azote.

Les dosages de Cl permirent de déterminer le temps pendant lequel l'animal resta soumis à l'action du sel ingéré. Les dosages du soufre urinaire permirent, d'autre part, de se rendre compte que le chlorure d'ammonium n'avait pas augmenté la désassimilation protéique.

Voici les résultats principaux de cette expérience :

| | N ingéré | Urée des 24 heures | $NH^3$ des 24 heures |
|---|---|---|---|
| | — | — | — |
| 1er, 2e, 3e et 4e jours . . | 1 gr. 428 | — | — |
| 5e jour . . . . . | 1 gr. 428 | 3 gr. 108 | — |
| 6e » . . . . . | 1 gr. 428 | 2 gr. 920 | 0 gr. 136 |
| 7e » . . . . . | 1 gr. 428 | 3 gr. 229 | 0 gr. 148 |
| 8e » (ingestion de $NH^4Cl$). | 1 gr. 428 + 1 gr. 046 | 4 gr. 189 | 0 gr. 244 |
| | 2 gr. 474 | | |
| 9e » . . . . . | 1 gr. 428 | 3 gr. 922 | 0 gr. 1785 |
| 10e » . . . . . | 1 gr. 428 | 3 gr. 092 | 0 gr. 179 |
| 11e » . . . . . | 1 gr. 428 | 2 gr. 899 | 0 gr. 159 |

En établissant les moyennes sur les 5e, 6e, 7e, 10e et 11e jours pendant lesquels l'animal ne fut pas sous l'influence du sel ammoniacal, on trouve que l'urée quotidienne = 3 gr. 049 et l'ammoniaque quotidienne = 0 gr. 1555.

Pendant les 8e et 9e jours, sous l'influence de $NH^4Cl$, l'animal a éliminé un total de 8 gr. 111 d'urée, soit un excès de 2 gr. 013 sur 2 jours ordinaires. Cet excès correspond à 0 gr. 939 d'azote.

L'excès d'ammoniaque éliminée pendant le même temps (0,422 — — 0,311) = 0 gr. 111 correspond assez bien à la différence entre l'azote de $NH^4Cl$ ingéré (1 gr. 046) et l'azote éliminé sous forme d'urée (0 gr. 939). Cette différence (0 gr. 107) équivaut, en effet, à 0 gr. 13 d'ammoniaque.

En conclusion, dans cette expérience, les neuf dixièmes de l'azote ammoniacal ingéré auraient été transformés en urée (1).

1. Dans un travail dont nous aurons à reparler plus loin (Contribution à l'étude du métabolisme des composés ammoniacaux. Thèse pour le doctorat ès sciences, Paris 1909), M. H. Labbé, trompé sans doute par son traducteur, a fait une critique tout à fait injuste de l'expérience de von Knieriem.

Expérience II. — Ici, V. Knieriem expérimenta sur lui-même. S'étant astreint à un régime fixe, et ayant atteint l'équilibre azoté, v. Knieriem absorba pendant deux jours consécutifs un total de 2 gr. 747 d'azote sous forme de $NH^4Cl$.

Pendant le temps qu'il fut soumis à l'action du sel ammoniacal, von Knieriem a éliminé un excès d'urée égal à 4 gr. 99 correspondant à 2 gr. 329 d'azote. La différence entre 2 gr. 747 (azote ingéré) et 2 gr. 329 (azote uréique éliminé en excès) est de 0 gr. 418 d'azote ce qui équivaut à 0 gr. 50 d'ammoniaque. Or ce dernier chiffre correspond assez bien à la somme de l'ammoniaque éliminée en excès pendant le même temps : 0 gr. 397.

Dans cette expérience encore, plus des huit dixièmes de l'azote ammoniacal auraient, suivant von Knieriem, été transformés en urée.

Salkowski (1) à son tour, en présence de conclusions aussi contradictoires, reprit l'étude de l'ingestion des sels ammoniacaux. Il expérimenta sur des lapins et sur des chiens, et constata que chez les lapins la majeure partie de l'azote absorbé sous forme de chlorure, d'acétate et de malate d'ammoniaque est éliminée à l'état d'urée. Les résultats furent moins nets en ce qui concerne la façon dont le chien se comporte vis-à-vis de $NH^4Cl$.

M. Labbé (p. 17, *loc. cit.*) ayant lu que « la moyenne d'élimination uréique, pendant la période normale comparative du chien, était de 3 gr. 049 *d'azote uréique* quotidiens... » alors qu'il s'agit dans le mémoire de von Knieriem, de 3 gr. 049 *d'urée*, soit 1 gr. 422 d'azote uréique, a cru, bien à tort, devoir corriger tous les chiffres et les conclusions de l'auteur allemand.

Ce n'est d'ailleurs pas là l'unique méprise que causa à M. Labbé une traduction incorrecte. Parlant des expériences de Lange que nous avons relatées plus haut (v. p. 57), M. Labbé écrit dans sa thèse (*loc. cit.*, p 16) : « Lange « ayant injecté à des chats une solution de carbonate d'ammoniaque dans « la jugulaire, put caractériser de l'ammoniaque dans l'air d'expiration et « dans le sang circulant... » Or, c'est précisément parce qu'il n'en fut pas ainsi, parce que Lange ne trouva pas d'ammoniaque dans l'air expiré, et qu'il ne retrouva dans le sang qu'une petite fraction de l'ammoniaque injectée à ses animaux néphrectomisés qu'il fut en droit de conclure à une transformation de l'ammoniaque dans l'organisme.

1. Salkowski. Harnstoffbildung im Tierkörper (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. I; p. 1; 1877).

C'est un élève de Salkowski, Imm. Munck (1) qui se chargea d'étudier ce point particulier. Pour placer ses chiens dans des conditions de nutrition rappellant celle des herbivores, Munck, après les avoir mis à un régime fixe, pas très riche en azote, faisait précéder chaque prise de $NH^4Cl$ de l'ingestion d'une certaine quantité d'acétate de soude dont la combustion *in vivo* devait produire $CO^3K^2$ et par là augmenter l'alcalinité du milieu interne de l'animal en expérience. Dans ces conditions, Munk reconnut que plus de la moitié (53 à 55 pour cent) de l'azote administré au chien sous forme de $NH^4Cl$ s'élimine à l'état d'urée.

Feder (2), en opposition avec Munck et von Knierem, retrouva en nature dans l'urine de ses animaux (chiens) la totalité du chlorhydrate d'ammoniaque qu'il leur avait fait consommer.

Tout récemment encore, H. Labbé (3) a constaté que chez le chien, ni le chlorure, ni le sulfate d'ammonium donnés en ingestion ne sont transformés en urée et que « l'urine s'enrichit en ammoniaque au prorata des ingestions ».

Il n'y avait lieu de rapporter ici avec quelques détails l'historique de cette question qu'en raison des conclusions *en apparence* très contradictoires qui ont été formulées. En vérité, la controverse est plus apparente que réelle. Abstraction faite du travail de von Knierem, qui ne comporte en somme qu'un nombre restreint d'expériences, une sur l'homme et une sur le chien, on voit qu'à moins de se placer dans des conditions toutes spéciales, comme le fit Munck en inondant l'organisme d'acétate de soude, ni l'homme, ni le chien omnivores ne semblent capables de transformer en urée les sels minéraux d'ammoniaque (Neubauer, Lohrer, Salkowski, Feder, Labbé). Le lapin, par contre (et vraisemblablement tous les herbivores), ainsi qu'il

1. Imm. Munck. Ueber das Verhalten des Salmiaks im Organismus (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 29 ; 1878).

2. Feder. Uber die Ausscheidung des Salmiaks im Harn (*Zeitschr. f. Biologie*, t. XIII, p. 256 ; 1878)

3. H. Labbé. Métabolisme des composés ammoniacaux. Thèse pour le doctorat ès sciences. Paris, 1909.

résulte des nombreuses expériences de Salkowski, transforme indifféremment en urée les sels organiques et inorganiques d'ammonium.

Les sels organiques d'ammonium n'ont pas suscité ces contradictions, même apparentes, en ce qui concerne la façon dont réagissent à leur égard les organismes de l'homme et des autres mammifères. Homme, chien et lapin éliminent à l'état d'urée la presque totalité de l'azote ingéré sous forme de carbonate, d'acétate, de lactate, de citrate ou d'autres sels organiques d'ammonium (1). Les travaux de Salkowski (2), de Hallervorden (3), de Coranda (4), de Feder et de Voit (5) de Marfori (6), de Epstein (7), etc., ne laissent subsister aucun doute sur ce

1. Pour l'homme et le chien, après ingestion de sels organiques, les quelques centièmes de l'ammoniaque ingérée qu'on retrouve non transformés dans l'urine correspondent très vraisemblablement à la petite quantité du sel qui, au contact du suc gastrique, a passé à l'état de $NH^4Cl$ non transformable en urée.

2. Salkowski, *loc. cit.*

3. Hallervorden. Das Verhalten des Ammoniaks im Organismus (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. X, p. 125; 1879).

Ce travail est particulièrement intéressant. Hallervorden a démontré d'une façon fort ingénieuse que les sels ammoniacaux organiques subissent une transformation dans l'organisme. Ainsi, lorsqu'on fait ingérer à un animal dont les urines sont normalement acides (chien) 3 grammes de citrate de potasse ou de soude, les urines deviennent alcalines pour la raison que dans l'organisme le citrate subit une combustion qui le transforme en carbonate (de K ou de Na) qui est éliminé par le rein. Si, au lieu de citrate de K ou de Na, on fait ingérer au même animal 3 grammes de citrate d'ammoniaque, les urines restent acides. Si les urines ne deviennent pas alcalines dans ce cas, c'est très vraisemblablement à cause de la transformation du carbonate d'ammoniaque en un composé neutre : l'urée. Par des dosages d'urée et d'ammoniaque dans l'urine, Hallervorden confirma cette supposition.

4. Coranda. Das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XII, p. 237; 1880).

5. Feder et Voit. Zur Harnstoffbildung aus Pflanzensauren Ammoniaksalzen (*Zeitschr. f. Biologie*, t. XVI, p. 179; 1880).

6. Marfori. Ueber die Ammoniakmengen welche der Organismus in Harnstoff umzuwandeln vermag (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XXXIII, p. 71; 1894).

7. A. Epstein. Zuhr Lehre von der Harnstoffbildung (*Biochemische Zeitschr.*, t. XXIII, p. 250; 1910).

point. L'uniformité des conclusions de tous les auteurs nous dispense d'entrer dans le détail de leurs expériences. Tous ont d'ailleurs pris la précaution indispensable de vérifier par des dosages concomitants du soufre urinaire que l'augmentation de l'urée ne provenait pas d'une exagération de l'albuminolyse provoquée par l'ingestion du sel ammoniacal.

Personne parmi les physiologistes ne doutait que les sels organiques d'ammoniaque fussent transformés en urée dans l'organisme quand parut, il y a deux ans, un travail de M. H. Labbé (1) qui prétendit démontrer qu'il n'en est rien et que les sels organiques et minéraux subissent le même sort et sont éliminés en nature, sans transformation. M. Labbé considère comme des monstruosités les hypothèses de Schiemedeberg et de Nencki (2). Voici ce qu'il écrit à ce sujet (3) : «..... De plus, comment supposer qu'une déshydratation pourra s'effectuer au sein du milieu aqueux que constituent les cellules vivantes de l'organisme? A notre connaissance, il n'existe aucun exemple de déshydratation analogue ; à défaut de ferment, on est en droit de se demander quel serait l'agent fixateur déshydratant?..... »

Ainsi donc, M. Labbé veut ignorer que le glucose se transforme en glycogène, que la créatine se transforme en créatinine en perdant de l'eau « au sein du milieu aqueux que constituent les cellules » hépatiques et il n'est pas davantage « à la connaissance » de M. Labbé que dans le rein, l'acide benzoïque et le glycocolle se condensent, en se déshydratant pour donner naissance à l'acide hippurique, etc. Encore que M. Labbé prétende les ignorer, de telles déshydratations sont des plus fréquentes dans l'organisme et les théories de Schmiedeberg et de Nencki risquent peu d'être entamées par une telle argumentation.

Passons aux faits maintenant. Je crois qu'on peut trouver

1. H. Labbé. *Loc. cit.*

2. Nous rappelons qu'il s'agit de déshydratation du carbonate ou du carbamate d'ammonium.

3. H. Labbé. *Loc. cit.*, p. 11 (Exemplaire de Faculté).

dans les chiffres mêmes de M. Labbé tous les éléments qui justifient une conclusion opposée à la sienne. Ainsi, à propos du lactate d'ammonium (1), il est une expérience à laquelle M. Labbé tient beaucoup et à son sujet, il écrit : « Dans l'expé-« périence III, type de l'épreuve de précision, dans laquelle les « chiffres d'élimination ont été contrôlés jour par jour par *qua-« tre méthodes différentes* et portent sur un laps de temps con-« sidérable, on voit qu'en définitive plus de 50 0/0 de l'ammo-« niaque ingérée ont été éliminés sans transformation.

« Qu'est-il advenu des 50 autres pour cent? On peut faire à « ce sujet un certain nombre d'hypothèses. Examinons en par-« ticulier celle d'après laquelle cette ammoniaque se serait « transformée en urée. La comparaison des chiffres absolus « d'azote total et d'azote uréique dans les deux périodes, ainsi « que les rapports qu'ils présentent entre eux démontrent caté-« goriquement la gratuité de cette hypothèse. Ainsi même en « cas de faibles ingestions de lactate ammoniacal, aucune por-« tion d'ammoniaque n'est transformée en urée ».

Or, voici les chiffres qui servent de base à cette interprétation de M. Labbé :

*Expérience III. — Chien A*

(Janvier-février 1909) Poids : 18 kilos 200

| Périodes | Régime | Ammon. ingérée | Azote total | Azote uréique | Ammon. éliminée | Ammon. élim. p. 0/0 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Préliminaire. | 400 gr viande | 0 | 10,21 | 8,48 | 0,70 | » |
| N° 1 | 400 gr. » | 0,39 | 9,86 | 8,74 | 0,90 | 51,3 0/0 |

Pour tout esprit non prévenu, ces chiffres imposent, comme je l'ai dit plus haut, une conclusion absolument opposée à celle de M. Labbé. En effet, s'il est vrai que pendant la période n° 1 l'ammoniaque urinaire ait augmenté de 0 gr. 20 (0,90-0,70), il est non moins vrai que, *pendant le même temps, l'azote uréique a augmenté de 0 gr. 26* (8,74-8,48). Cette augmentation de

1. Labbé. *Loc. cit.*, p. 82.

l'urée n'est pas qu'apparente : si l'on calcule le rapport de l'azote uréique à l'azote total, on voit que celui-ci passe de $\left(\frac{8,48}{10,21}\right)$ 83,05 pour la période préliminaire à $\left(\frac{8,74}{9,86}\right)$ 88,6 pour la période n° 1. Donc *incontestablement*, en valeur absolue et en valeur relative, l'élimination de l'urée est en augmentation très sensible pendant la période à ingestion de sel ammoniacal.

Si ces chiffres sont susceptibles d'une interprétation, je n'en vois qu'une à proposer : c'est qu'une fraction importante de l'ammoniaque ingérée a été transformée en urée.

J'ai choisi cet exemple à cause de l'importance même qu'attache M. Labbé à l'expérience III « type de l'épreuve de précision », mais il m'eût été facile d'en citer d'autres, à propos du carbamate ou du tartrate ; j'aurais même pu citer des expériences, celles qui ont trait à l'ingestion de carbonate d'ammoniaque (*loc. cit.*, p. 87), au sujet desquelles je me refuse autant à accepter les conclusions de M. Labbé qu'à formuler la moindre interprétation. Je suis moins étonné des réactions paradoxales du chien A soumis à l'ingestion de carbonate d'ammonium (*loc. cit.*, p. 87), à doses variées pendant un temps très long que de la hardiesse de M. Labbé à dégager une loi générale de ces chiffres tout à fait incohérents.

Bref, je n'ai trouvé et je crois que personne ne pourrait trouver dans les arguments théoriques ou dans les protocoles d'expériences publiés par M. Labbé aucune raison de douter de la validité des conclusions de Salkowski, d'Hallervorden, de Coranda et de tous les autres savants qui ont soutenu et démontré que les sels organiques d'ammoniaque sont transformés en urée dans l'organisme.

b) *Circulations artificielles.* — C'est à Schrœder (1) que l'on doit l'heureuse application de la méthode des circulations artificielles à la démonstration de ces deux faits importants : 1° que

1. Schrœder. Ueber die Bildungstätte des Harnstoffs in der Leber (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XV, p. 364 (1882) et t. XIX, p. 373 (1885).

le foie transforme en urée les sels ammoniacaux à acides organiques (carbonate, formiate, etc.) ; 2° que d'autres organes (le rein, le muscle) sont dépourvus de ce pouvoir transformateur.

En effet, Schrœder a établi que si l'on fait circuler pendant quelques heures dans le foie, dans le rein ou dans les muscles d'un animal préalablement soumis au jeûne depuis 24 heures, du sang défibriné prélevé chez un animal en état de jeûne, ce sang ne s'enrichit pas en urée. Si on ajoute au sang circulant soit du carbonate, soit du formiate d'ammoniaque, on constate par contre un enrichissement souvent assez considérable du sang qui circule dans le foie, mais non de celui qui circule dans le rein ou dans les muscles.

Voici le tableau dans lequel Schrœder a consigné ses résultats :

| Organe dans lequel on a fait circuler le sang | Quantité et nature du sel ammoniacal ajouté au sang | Urée contenue dans 100 cc. de sang | |
|---|---|---|---|
| | | Avant circ. | Après circ. |
| | | gr. | gr. |
| 1. Foie (chien à jeun). | 0 | 0,0448 | 0,0425 |
| 2. — — | 0,160 $NH^3$ à l'état de carbonate . | 0,0452 | 0,0812 |
| 3. — — | 0,420 $NH^3$ à l'état de carbonate . | 0,0236* | 0,0599* |
| 4. — — | 0,198 $NH^3$ à l'état de formiate (1). | 0,0538 | 0,1253 |
| 5. — — | 0,800 $NH^3$ à l'état de formiate . . | 0,0512 | 0,0961 |
| 6. — — | 0,593 $NH^3$ à l'état de formiate . . | 0,0418 | 0,1351 |
| 7. — (chien en digestion). | 0 | 0,0499 | 0,0636 |
| 8. Muscles de chien. | 0,348 $NH^3$ à l'état de carbonate . | 0,0484 | 0,0372 |
| 9. — — | 0,870 $NH^3$ à l'état de carbonate . | 0,0140 | 0,0137 |
| 10. Reins de veau. | 0,551 $NH^3$ à l'état de carbonate | 0,0402 | 0,0396 |

* Cette expérience a été faite en deux temps : 1° on a fait circuler dans le foie, pendant deux heures, du sang contenant initialement 0 gr. 0193 d'urée dans 100 centimètres cubes ; 2° après deux heures de circulation, on a fait un dosage : le sang contenait 0 gr. 0236 d'urée dans 100 centimètres cubes. On a ajouté alors au sang circulant 0 gr. 42 d'ammoniaque (sous forme de carbonate) et l'on a fait circuler pendant deux nouvelles heures après lesquelles le sang contenait 0 gr. 0599 d'urée dans 100 centimètres cubes.

1. Je ferai remarquer que dans le cas du formiate et en général des sels ammoniacaux à acides organiques (autres que le carbonate et le carbamate) on est forcé d'admettre que la formation d'urée est précédée de l'*oxydation* du radical acide quel que soit le précurseur immédiat (carbamate ou carbonate) de l'urée (voir pp. 42 et 43, la restriction apportée à la conception de l'urée « produit de la vie anaérobie »).

Salomon (1), opérant sur des organes de chien et des organes de mouton, a confirmé sans réserve les résultats de Schrœder.

Ces travaux ont pu sembler très convaincants jusqu'à la publication de l'expérience de Ch. Richet sur le foie paraffiné et la découverte de l'arginase (2). Ne pourrait-on craindre, maintenant que l'on connaît ces faits nouveaux, que l'augmentation de l'urée dans le sang des circulations artificielles intra-hépatiques fût tout simplement imputable à l'action de l'arginase favorisée peut-être par la présence des sels ammoniacaux ? Les expériences de Schrœder et de Salomon ne m'auraient pas suggéré cette objection si les auteurs, par des dosages d'ammoniaque dans le sang, avant et après circulation, avaient réussi à montrer que l'urée formée correspond bien à une diminution proportionnelle de l'ammoniaque ajoutée.

Cependant, en reprenant dans ses détails l'expérience 3 du tableau ci-dessus, l'impression reste plutôt favorable aux conclusions de Schrœder. L'expérience a duré quatre heures ; pendant les deux premières, l'augmentation de l'urée (supposée due à l'action de l'arginase sur l'arginine) a été de 4,6 mgr. pour 100 centimètres cubes de sang. Pendant les deux heures suivantes, le même sang additionné de carbonate d'ammoniaque s'est enrichi de 36,3 mgr. soit d'une quantité huit fois plus grande. Cette énorme disproportion de l'accroissement de l'urée formée pendant des temps égaux consécutifs ne rappelle guère une action diastasique isolée, à moins que l'on ne considère, dans le cas présent, que le sel ammoniacal favorise l'action de l'arginase. Cette dernière hypothèse paraît elle-même assez improbable : O. Lœwi (3) s'étant placé, pour répéter les expériences de Richet, dans des conditions où l'urée se produit — comme on l'a su plus tard — par l'action de l'arginase sur

1. Salomon. Ueber die Vertheilung der Ammoniaksalze im thierischen Organismus und ueber den Ort der Harnstoffbildung (*Virchow's Arch.*, t. XCVII, p. 149 ; 1884).

2. Voir page 45.

3. Otto Lœwi. Ueber das « Harnstoffbildende » Ferment der Leber (*Zeitschr. f. physiol. Chem.* t. XXV, p. 511 ; 1898).

l'arginine (autolyse d'extraits hépatiques), n'a pas observé d'augmentation de l'urée en introduisant du carbonate d'ammoniaque dans ses macérations.

D'autre part, les travaux de Schrœder et de Salomon, se trouvent en quelque sorte complétés par certaines données qu'on trouve dans la littérature. Nous avons vu, par exemple, dans le tableau de la page 33, que le sang porte est beaucoup plus riche en ammoniaque que le sang d'autre origine ; Nencki et Zaleski ont trouvé entre le sang porte et le sang sus-hépatique, à ce point de vue, une différence assez importante. Dans un tableau reproduit dans le *Manuel de Physiologie* de M. Arthus (1), on voit que la différence peut atteindre plusieurs milligrammes. Nous-mêmes, en nous servant de la méthode fort exacte de Folin (voir plus loin, 2e partie, chap. Ier) nous avons pu vérifier la réalité de cette inégale richesse des deux sangs (2). Chez un chien à jeûn depuis 24 heures nous avons trouvé :

1,47 mgr. de $NH^3$ dans 100 gr. de sang de la veine porte.

0,32 mgr. de $NH^3$ dans 100 gr. de sang sus-hépatique.

Il y a bien là une indication que de l'ammoniaque disparaît pendant la traversée du foie.

En somme, ces expériences de Schrœder et de Salomon apportent, à défaut de preuve absolue, une forte présomption en faveur de la transformation intra-hépatique des sels organiques d'ammoniaque en urée.

Avant de terminer le paragraphe ayant trait aux circulations artificielles, je voudrais encore citer un travail publié tout dernièrement, celui de Wakeman et Dakin (3). Chacun sait que toute une série d'actions physiologiques sont réversibles, que le le foie possède, par exemple, le pouvoir de transformer les hydrates de carbone en glycogène et le pouvoir inverse de

1. M. Arthus, *loc. cit.*, p. 502.

2. Le sang porte et le sang sus-hépatique ont été recueillis après ligature de l'artère hépatique, dans le laboratoire et grâce à l'aimable obligeance de M. Delezenne.

3. Wakeman et Dakin. Relationship between Urea and Ammonium Salts (*The Journ. of biolog. Chemistry*, t. IX, p. 327 ; 1911).

transformer en glucose le glycogène. Wakeman et Dakin se sont demandé si le foie, qui transforme en urée le carbonate et le carbamate d'ammonium, ne serait pas également capable de transformer l'urée en sel d'ammoniaque. Ils ont fait circuler dans des foies de chien du sang chargé d'urée en proportions variées ; dans aucun cas, il ne sont parvenus à déceler la formation d'ammoniaque aux dépens de l'urée.

c) *Exclusion du foie.* — Après qu'il eût mis en évidence le rôle essentiel du foie dans la production de l'urée, Schroeder chercha la confirmation de ses premières recherches dans une nouvelle série d'expériences réalisées sur l'animal vivant. Il observa (1) ainsi que lorsqu'on injecte du carbamate ou du formiate d'ammoniaque dans les veines d'un chien néphrectomisé (chez lequel par conséquent l'urée ne peut être éliminée) on constate une augmentation de l'urée du sang plus grande que chez les animaux néphrectomisés n'ayant pas reçu de sels ammoniacaux. Mais, si après la néphrectomie et avant l'injection du sel ammoniacal, on exclut le foie de la circulation générale en pratiquant la ligature de la veine porte, de la veine sus-hépatique et de l'artère hépatique, l'augmentation de l'urée ne se manifeste plus. C'est ce que démontrent les chiffres du tableau ci-dessous :

| Nature de l'opération | Urée contenue dans 100 cc. de sang : Avant l'inject. de sel ammoniacal | Urée contenue dans 100 cc. de sang : Après l'inject. de sel ammoniacal | Temps écoulé entre les deux prises de sang |
|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | |
| Néphrectomie . . . . . | 0,0237 | 0,9424 | 68 min. |
| Néphrectomie . . . . . | 0,0534 | 0,1076 | 50 min. |
| Néphrectomie et ligature des vaisseaux hépatiques. . | 0,0426 | 0,0423 | 90 min. |

On ne pouvait mieux mettre en lumière le rôle capital du foie

1. Schroeder. 2e mémoire (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XIX, p. 373 ; 1885).

dans la transformation des sels ammoniacaux et dans l'uréogénèse en général.

Le foie nous apparaît d'après cela comme l'organe le plus spécialement chargé de transformer en urée, corps non toxique, certains composés azotés toxiques comme les sels ammoniacaux et les carbamates. Cela est si vrai que lorsque, par un artifice opératoire, la fistule d'Eck, on diminue, sans l'annihiler complètement, le fonctionnement normal du foie, on détermine chez les animaux opérés, après un temps plus ou moins long, l'apparition de tous les symptômes, caractéristiques dit-on, de l'intoxication carbamique. La fistule d'Eck, on le sait, consiste dans la section, entre deux ligatures, de la veine porte au niveau du hile du foie, puis dans l'abouchement du bout intestinal de cette veine dans la veine cave inférieure ; dans ces conditions, le sang du système porte passe directement dans la grande circulation sans traverser le foie qui ne reçoit plus que le sang de l'artère hépatique. Hahn, Massen, Nencki et Pawlow (1) auxquels on doit une très intéressante étude des conséquences physiopathologiques de la fistule d'Eck chez les chiens, ont noté des survies variables, de quelques jours à quelques mois, chez les animaux opérés. Mais, si après la fistule d'Eck, on pratique la ligature de l'artère hépatique, ce qui équivaut (théoriquement du moins) à la suppression fonctionnelle du foie, ou si on procède à l'extirpation du foie, les symptômes de l'intoxication s'accusent violemment et l'animal succombe dans le coma après un temps qui n'excède jamais 25 à 30 heures. Pour Massen et Pawlow qui dans le travail précité se sont réservé l'étude clinique, il n'est pas douteux que l'agent toxique soit l'acide carbamique ou l'un de ses sels, et cette interprétation n'est pas pour nuire aux théories de Nencki et de Drechsel qui font du carbamate d'ammoniaque le précurseur immédiat de l'urée.

J'emprunte à M. Arthus (2) le résumé si clairement exposé,

1. Hahn, Massen, Nencki et Pawlow Die Eck'sche Fistel zwichen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus (*Arch. f. experim. Path und Pharmak.*, t. XXXII, p. 161; 1893).

2. M. Arthus, *loc. cit.*, p. 500.

des observations de Massen et Pawlow (Il s'agit ici d'animaux opérés de fistule d'Eck sans ligature de l'artère hépatique) :

« Le chien était doux et obéissant ; à la suite de l'opération d'Eck, il « devient méchant et entêté ; puis faible et somnolent ; sa marche est « irrégulière et ataxique ; plus tard, il est en proie à une agitation « extrême : on note en même temps une légère ataxie, mais surtout de « remarquables phénomènes d'analgésie et de cécité : l'animal entend, « mais il ne voit pas, il heurte les objets situés sur son passage ; il ne « sent pas la douleur : on peut lui transpercer le nez, lui écraser la patte, « sans provoquer de réactions ; plus tard, il présente des convulsions « cloniques et tétaniques, puis du coma, alternant avec les convulsions. « L'ensemble de ces phénomènes, qui constitue une crise, dure envi- « ron 3 jours. La mort peut survenir dans le coma, ou l'animal peut se « rétablir, revenir à une santé en apparence parfaite, pour présenter, à « intervalles plus ou moins éloignés, de nouvelles crises semblables à « la première auxquelles il survit, ou dont il finit par mourir.

« On peut faire apparaître à volonté une crise chez un animal à fis- « tule d'Eck : il suffit de lui faire ingérer un repas riche en viande ou « de la poudre de viande.

« Ces accidents sont dus à l'accumulation de carbamates dans l'or- « ganisme des chiens à fistule d'Eck, car on peut les reproduire en « injectant dans les veines d'un chien normal une solution de carba- « mate de soude ou de chaux (solution à 5 p. 100 dans l'eau salée à « 5 p. 1.000). Si on en injecte 0 gr. 25 par kgr., on a de la somnolence « et de l'ataxie motrice intense ; si on injecte 0 gr. 3 kgr., on a de l'agi- « tation extrême et de l'ataxie légère, de la cécité et de l'analgésie « totale ; si on en injecte 0 gr. 6 par kgr., on a des convulsions cloni- « ques et tétaniques, et la mort peut survenir dans le coma, ou les acci- « dents peuvent se dissiper.

« Si on fait ingérer à un chien normal de 24 kilogrammes, par exem- « ple, 10 grammes de carbamate de soude (additionné de carbonate, « pour éviter une décomposition par l'acide du suc gastrique), on ne « provoque aucun accident. Si on fait ingérer à un chien à fistule « d'Eck, du même poids, 24 kilogrammes, par exemple, 10 grammes de « carbamate de soude, additionné de carbonate de soude, on observe « tous les symptômes de l'empoisonnement carbamique : somnolence « et ataxie, puis agitation, cécité et analgésie (les phénomènes convul- « sifs ne se manifestent pas avec cette dose, introduite dans l'estomac). « Le carbamate de soude, ingéré dans l'estomac, est donc toxique pour « le chien à fistule d'Eck, à des doses pour lesquelles il est inoffensif « pour le chien normal.

« Dira-t-on que, dans ces expériences avec le carbamate de soude, « ce sel, décomposé dans l'organisme, fournit de l'ammoniaque et « qu'on assiste à l'empoisonnement ammoniacal? Nous répondrons « que, dans l'empoisonnement ammoniacal, on constate surtout une « exagération de l'excitabilité réflexe, mais jamais la somnolence, la « cécité et l'analgésie ».

Donc, pour Massen et Pawlow, c'est formellement une intoxication carbamique qui détermine la mort des animaux à fistule d'Eck. Hahn et Nencki, les deux chimistes de cette collaboration sont moins affirmatifs sur ce point. Hahn et Nencki ont reconnu la difficulté, l'impossibilité même, du dosage de l'acide carbamique, et, sans contester que ce corps puisse être la cause de l'intoxication des chiens à fistule d'Eck, ils se bornent à dire qu'ils ont obtenu, en général, un précipité de carbamate de calcium plus important avec l'urine de chiens fistulisés qu'avec l'urine des chiens normaux. Encore est-ce assez timidement, avec de prudentes réticences, que les deux illustres chimistes produisent cette assertion (1).

A défaut de preuve de l'intervention de l'acide carbamique dans les phénomènes qui déterminent la mort des animaux fistulés, on trouve dans le travail de Hahn et de Nencki et dans

1. Il se peut fort bien qu'il s'agisse d'une intoxication carbamique, mais la preuve chimique n'en ayant pas été faite, il est logique de réserver son opinion sur ce point. Cependant, dans la littérature médicale ou physiologique, on semble n'avoir retenu que les conclusions de la partie du mémoire rédigée par Massen et Pawlow; dans la plupart des manuels, il est dit que les animaux succombent à l'*intoxication carbamique*. Or, en admettant même que l'absence d'excitabilité réflexe ne plaide pas en faveur de l'hypothèse de l'empoisonnement ammoniacal, on peut hésiter à croire que la somnolence, la cécité et l'analgésie soient pathognomoniques de l'empoisonnement carbamique. Les faits cliniques, en cette matière, n'équivalent pas à une démonstration chimique, et celle-ci reste à faire. Et d'ailleurs n'y aurait-il pas ici à faire intervenir aussi les considérations si originales et si intéressantes que viennent de développer MM. les professeurs L. Hugounenq et A. Morel au Congrès de Médecine de Lyon (nov. 1911) à propos de la pathogénie chimique du coma diabétique. La suppression du foie n'entraînerait-elle pas une acidose indirectement nocive par son action sur le métabolisme azoté ? (inhibition des peptidases et intervention de polypeptides toxiques).

les mémoires que Nencki (1) publia dans la suite avec différents collaborateurs, plus d'un fait intéressant pour le sujet qui nous occupe.

De l'ensemble des travaux de Nencki et de ses collaborateurs, il se dégage :

1° Que les animaux à fistule d'Eck supportent mal l'ingestion de sels ammoniacaux ou de carbamates; qu'ils présentent à la suite de l'ingestion de ces composés des troubles morbides que les animaux sains ne présentent pas après l'absorption de doses plus considérables ; que l'ingestion de sels ammoniacaux ou de carbamates est suivie d'une hyperammoniurie très accusée.

Un chien normal pesant 20 kg. 2 reçoit *per os* 10 grammes de carbamate de sodium. Aucun symptôme d'intoxication n'apparaît. Dans l'urine des 24 heures, l'animal élimine 0 gr. 105 d'ammoniaque et 13 gr. 5 d'urée. Le rapport de l'ammoniaque à l'urée est comme 1 est à 128.

Un chien fistulisé pesant 15 kg. 6 reçoit *per os* la même dose, soit 10 grammes, de carbamate de sodium. Il ne tarde pas à présenter des symptômes très violents d'intoxication. L'urine des 24 heures contient 0 gr. 872 d'ammoniaque et 9 gr. 25 d'urée. Ici, le rapport de l'ammoniaque à l'urée est comme 1 est à 10,6 (2).

Un chien du poids de 22 kg. 2 est opéré de fistule d'Eck le 20 mai. Jusqu'au 14 juin, l'animal est nourri de lait et de poudre de viande; pendant cette période, on dose de temps à autre l'ammoniaque urinaire et l'on trouve que le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total est assez constant : 4,8 p. 100, 6,6 p. 100, 4,1 p. 100, 3,9 p. 100, 5,1 p. 100, 4,5 p. 100, 4,47 p. 100.

Le 14 juin, l'animal absorbe dans 400 centimètres cubes de lait 15 grammes de citrate neutre d'ammoniaque. Tandis que chez un chien normal de même poids, cette dose ne provoque aucun trouble, on

1. Nencki, Pawlow et Zaleski. Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugethieren (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XXXVII, p. 26 ; 1895).

Nencki et Pawlow. Contribution à la question du lieu où se forme l'urée chez les mammifères (*Arch. des Sciences biol. de Saint-Pétersbourg*, édition française, t. V, p. 163; 1897).

2. Ces deux expériences se trouvent dans le mémoire de Hahn et Nencki (*Arch. f. experim. Path. und. Pharmak*, t. XXXII, p. 202 ; 1893).

assiste bientôt à l'apparition de toute une série de manifestations pathologiques chez l'animal fistulisé : vomissements, convulsions, cécité, etc. L'animal malade est sacrifié alors qu'il est dans le coma. Dans la vessie on trouve 180 centimètres cubes d'urine à réaction acide. Les dosages montrent que dans cette urine, l'azote ammoniacal représente 16,4 p. 100 de l'azote total (1).

2° Que chez les animaux à fistule d'Eck, la ligature de l'artère hépatique ou l'extirpation du foie détermine la diminution de l'urée, l'augmentation de l'ammoniaque de l'urine et du sang et l'augmentation de l'acide urique urinaire.

Expérience I (2). — Un chien du poids de 38 kg. 4, après une semaine d'un copieux régime de viande et de soupe d'avoine, est opéré un matin, vers 10 heures, après prélèvement d'un échantillon de sang et de la totalité de l'urine contenue dans la vessie. L'opération consiste dans l'extirpation du foie après fistule d'Eck et ligature de l'artère hépatique. Vers 4 heures du soir, l'animal est agonisant ; l'on procède à un nouveau prélèvement de sang et à l'évacuation complète de la vessie.

Les analyses de sang ont fourni les résultats suivants :

*Avant l'opération :*

100 grammes de sang contenaient 2 mgr. 4 de $NH^3$ et 42 mgr. 1 d'urée.

*Après l'opération :*

100 grammes de sang contenaient 3 milligrammes de $NH^3$ et 40 mgr. 7 d'urée.

| Dans l'urine, on a trouvé : | Avant l'opération | Après l'opération |
|---|---|---|
| Azote total (en gr ) dans 100 cc. d'urine. . . | 2,41 | 2,31 |
| Urée (en gr.) » » » . . . | 4,57 | 3,69 |
| Ammoniaque (en mgr.) » » . . . | 67,70 | 132,50 |

1. Cette expérience est extraite du mémoire de Nencki, Pawlow et Zaleski (*Arch. f. experim Path. und. Pharmak.*, t. XXXVII, pp. 42-44 ; 1895).

2. Cette expérience et la suivante sont extraites du mémoire de Nencki et Pawlow, *in Archives des Sciences biol. de Saint-Pétersbourg*, déjà cité, pp. 164 et 165.

La comparaison des rapports de l'azote uréique et de l'azote ammoniacal à l'azote total fait encore mieux ressortir les différences :

*Azote urinaire total = 100.*

| | Avant l'opération | Après l'opération |
|---|---|---|
| Azote uréique | 88,46 | 74,53 |
| Azote ammoniacal | 2,31 | 4,47 |
| Azote non déterminé | 9,23 | 21,00 |

Expérience II. — Un chien pesant 25 kilos est alimenté comme l'animal de l'expérience précédente pendant une huitaine de jours et subit ensuite la même opération (fistule d'Eck et arrachement du foie).

Les analyses ont fourni les résultats suivants :

*Avant l'opération :*

100 grammes de sang contenaient 2 mgr. 4 de $NH^3$ et 89 mgr. 6 d'urée.

*Après l'opération :*

100 grammes de sang contenaient 3 mgr. 3 de $NH^3$ et 115 mgr. 1 d'urée.

| Dans l'urine, on a trouvé : | Avant l'opération | Après l'opération |
|---|---|---|
| Azote total (en gr.) dans 100 cc. d'urine | 2,45 | 0,94 |
| Urée (en gr.) » » » | 4,28 | 0,86 |
| Ammoniaque (en mmgr) » » | 152,80 | 224,00 |

*En faisant l'azote total = 100, ces chiffres donnent :*

| | Avant l'opération | Après l'opération |
|---|---|---|
| Azote uréique | 81,5 | 42,6 |
| Azote ammoniacal | 5,1 | 21,4 |
| Azote non déterminé | 13,4 | 36,0 |

Sur des chiens porteurs d'une fistule d'Eck depuis un certain temps, on a pratiqué la ligature de l'artère hépatique.

Dans l'urine prélevée avant la ligature, et dans l'urine recueillie dans la vessie pendant l'agonie de l'animal, on a dosé l'acide urique. On a trouvé les résultats suivants (1) :

1. Ces chiffres ont été calculés et réduits à l'unité de temps, l'heure, par

*Acide urique éliminé par heure :*

| | Avant l'opération | Après l'opération |
|---|---|---|
| Chien I (a survécu 7 heures à l'opération) . | 0,0018 | 0,0157 |
| Chien II (a survécu 14 heures » » ) . | 0,0042 | 0,0170 |
| Chien III (a survécu 24 heures » » ) . | 0,0018 | 0,0096 |

A quelques détails près, les résultats de Nencki et de ses collaborateurs ont été pleinement confirmés. Doyon et Dufourt (1), entre autres, ont constaté que les ligatures combinées de l'artère hépatique et de la veine porte déterminent une diminution notable de l'urée urinaire, diminution qui se traduit par l'abaissement du rapport azoturique, dans une expérience, Doyon et Dufourt ont vu le rapport $\frac{\text{N de l'urée}}{\text{N total}}$ tomber de 84,31 avant l'opération à 46,27 après l'opération.

*
* *

Certes, malgré cet ensemble imposant de travaux, on ne saurait affirmer que dans l'organisme normal le foie possède seul le pouvoir de transformer en urée les sels ammoniacaux, mais on a tout lieu de croire que si ce pouvoir est dévolu à d'autres organes, le rôle de ceux-ci dans l'uréogénèse n'est que secondaire.

M. le professeur Richet (2), tablant sur des données analytiques rapportées par Arthus (3), fait observer que si, chez le chien soumis au régime carné exclusif, la différence entre le sang porte et le sang sus-hépatique, quant à leur teneur en ammoniaque, était réellement de 3 mgr. 5 pour 100 grammes de sang

M. Arthus (*in Précis de Physiologie*, déjà cité, p. 499) d'après les analyses de Hahn et Nencki (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XXXII, p. 190 et suiv.; 1893).

1. Doyon et Dufour. Contribution à l'étude de la fonction uréopoïétique du foie. Effets de la ligature de l'artère hépatique et de celle de la veine porte (*Arch. de Physiologie*, p. 522; 1898).

2. Ch. Richet. Article Foie. *Dictionnaire de Physiologie*, t. VI, p. 699; 1904.

3. Arthus. *Précis de Physiologie*, déjà cité, p. 502.

(soit 0 gr. 035 par litre) cette différence expliquerait assez bien la quantité d'urée excrétée par un chien de 10 kilos en 24 heures. « En effet, écrit M. Richet, 0 gr. 035 d'$NH^3$ équivalent à « 0 gr. 060 d'urée. Or, on admet 800 grammes de sang, dont « un quart est dans le foie, soit 200 grammes, et pour chaque « révolution totale du sang une demi-minute environ, soit « 400 grammes par minute dans le foie : ce qui fait par heure « 24 litres de sang : et le chiffre total de l'urée calculée ainsi, « en supposant bien entendu que tout le déficit de l'ammoniaque, dans la veine sus-hépatique, est remplacé par de l'urée, « serait alors, pour 576 litres de sang de 34 gr. 56 d'urée, « chiffre très fort, mais assez proche cependant du chiffre qu'on « trouve chez les chiens abondamment et exclusivement nourris de viande, pour que ce calcul approximatif puisse être « provisoirement adopté ». Et plus loin, M. Richet conclut : « Peut-être le foie n'est-il pas le seul organe qui détruise l'ammoniaque, mais c'est probablement celui qui la détruit le plus « vite et le mieux ».

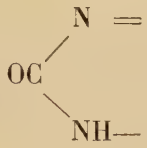
## Les composés nucléiques considérés comme précurseurs de l'urée dans l'organisme

Dans le chapitre précédent, nous avons abandonné l'étude du métabolisme des nucléines au moment où ont pris naissance les trois bases pyrimidiques et le produit de la transformation des quatres bases puriques : l'acide urique. Voyons maintenant ce que deviennent ces composés ; sont-ils les termes ultimes ou des termes intermédiaires de la rétrogradation des nucléines, et en ce cas apportent-ils leur contribution à l'uréogenèse ; tel est le problème que nous allons essayer de résoudre.

*Bases pyrimidiques.* — En ce qui concerne les bases pyrimidiques, la question est toute tranchée ; si elles étaient autre

chose que des produits intermédiaires, on les retrouverait dans les excrétions, dans l'urine. Or, la seule chose qu'on sache avec certitude à leur sujet, c'est que l'urine normale n'en contient pas. L'on ignore tout à fait, par contre, et le mécanisme de leur destruction *in vivo* et les produits de cette destruction.

A cause de la présence du groupement uréogène



dans la molécule de chacune des trois bases pyrimidiques naturelles, on a pu supposer que l'urée devait être le dernier terme azoté de leur décomposition dans l'organisme. Cependant, quelque séduisante et vraisemblable que soit cette hypothèse, nous ne sommes pas autorisés, en l'absence de démonstrations expérimentales valables, à considérer les bases pyrimidiques comme des précurseurs de l'urée.

Kossel et Steudel (1), s'appuyant sur des considérations théoriques, ont émis une autre hypothèse quant au sort des composés pyrimidiques dans l'organisme : ces auteurs admettent qu'un processus synthétique les transformerait en acide urique, mais cela n'est pas davantage démontré.

*Composés puriques.* — Comme nous le savons déjà par le schéma de la page 32, les bases puriques aboutissent toutes par des processus d'hydrolyse et d'oxydation diastasiques à un terme unique, l'acide urique.

Cet acide existe dans les excrétions de tous les animaux, en proportions très différentes d'ailleurs. Chez les mammifères, par exemple, les excrétions ne contiennent que très peu d'acide urique, tandis que l'urée prédomine ; dans les excréments des

1. Kossel et Steudel (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXVIII, p. 58 et t. XXXIX, p. 136.

oiseaux (1) et des reptiles (2), c'est le contraire que l'on observe, presque tout l'azote est à l'état d'acide urique et l'urée n'existe qu'à l'état de traces. Suivant la formule de M. le professeur Lambling (3), « l'acide urique tient dans l'urine des oiseaux la place de l'urée dans celle des mammifères » (4).

1. C'est Fourcroy et Vauquelin (*Ann. de Chimie et de Physique*, t. LVI, p. 258; 1805) qui ont constaté les premiers cette différence entre la composition de l'urine des mammifères et celle des oiseaux.

2 William Prout (*Annales Philosophy*, vol. 5, p. 413; 1815) a publié les premières analyses d'excréments de *Boa constrictor*. Il a trouvé dans ceux-ci jusqu'à 90 pour cent d'acide urique.

3. E. Lambling *Précis de Biochimie*, 1 vol., Paris, Masson, 1911, p. 341.

4. Chez les oiseaux, l'azote de l'acide urique excrété représente en chiffre rond 70 pour cent de l'azote total éliminé et l'on a fait cette curieuse constatation que toutes les circonstances qui, chez les mammifères augmentent ou diminuent l'uréogénèse, ont pour effet d'augmenter ou de diminuer l'excrétion de l'acide urique chez les oiseaux. Ainsi, l'ingestion d'acides aminés, leucines, tyrosine, etc., de sels amoniacaux qui chez l'homme ou le chien augmente l'excrétion de l'urée, détermine l'augmentation de l'acide urique dans les excréments des oiseaux (von Knieriem. *Zeitschr. f. Biol.*, t. XIII, p. 36; 1877.— Jaffe et Meyer. *Berichte d. d. Chem. gessel.*, t. X, p. 1930; 1877.— Schrœder. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 228; 1878). L'addition d'acides aminés ou de lactate d'ammoniaque au liquide employé pour des circulations artificielles à travers des foies d'oie détermine l'enrichissement du liquide en acide urique après quelques heures de circulation (Kowalewski, et Salaskin. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* t. XXXIII, p. 210; 1901). L'élimination du foie par ligature des vaisseaux provoque, chez l'oie, la diminution de l'acide urique de l'urine et l'apparition d'énormes quantités d'ammoniaque et d'acide lactique (Minkowski. *Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XXI, p. 41; 1886.—Voir aussi sur ce sujet : Kowalewski et Salaskin. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXV, p. 552; 1902). Chez les oiseaux, et sans doute aussi chez les reptiles, l'acide urique ne serait donc pas seulement l'un des produits du métabolisme des bases puriques, ce serait encore un produit de synthèse né très vraisemblablement de l'action d'un acide en $C^3$, l'acide lactique, par exemple, sur l'urée formée elle-même aux dépens des acides aminés ou de l'ammoniaque.

On n'a jamais réussi à démontrer qu'un tel processus de synthèse existât

Nous étant proposé de savoir si l'acide urique qu'on trouve dans l'urine des mammifères représente la totalité ou seulement une fraction de l'acide urique formé dans l'économie, ce qui revient à savoir si ce corps est le produit ultime ou le produit intermédiaire de la désassimilation des purines, il nous faut, d'une part, rechercher si l'urine normale contient des composés de dégradation de l'acide urique et, d'autre part, examiner si l'excrétion de ces composés augmente à la suite d'ingestion d'acide urique.

*Les produits de destruction de l'acide urique* in vitro ; *l'uricolyse par les extraits d'organes.* — Grâce aux travaux de Wœhler (1), de Liebig et Wœhler (2), de Claus et Emdem (3), de Würtz (4), de Hugounenq (5), etc., l'on sait que lorsqu'on traite *in vitro* l'acide urique par des agents d'oxydation, acide nitrique, ferricyanure et potassium, peroxyde de plomb, permanganate de potassium, chlore, iode, persulfate d'ammonium, etc., on obtient une série de produits de décomposition qui, suivant la nature de l'agent employé, sont : l'alloxane, l'urée, l'acide parabanique, l'acide oxalurique, l'allantoïne et l'acide oxalique.

Ces corps prennent naissance d'après les équations suivantes :

dans l'organisme des mammifères, bien que certains auteurs aient soutenu cette opinion (V. entre autres : H. Wiener. Uber Zersetzung und Bildung der Harnsaüre im Tierkorper. *Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XLII, p. 375 ; 1899).

1. Wœhler (*Ann. de Chimie et de Physique*, t. LXIII, p. 64 ; 1830).

2. Liebig et Wœhler (*Ann. de Chimie et de Physique*, t. LXVIII, p. 225 ; 1836).

3. Claus et Emdem (*Bull. Soc. Chim.* t. XXII, p. 160 ; 1874).

4. Wurtz (*C. R. Ac. des Sc.*, t. LXXVII, p. 1548 ; 1873).

5. Hugounenq. De l'action oxydante du persulfate d'ammoniaque sur quelques principes immédiats de l'organisme (*C. R. Ac. des Sc.*, t. CXXXII, p. 94 ; 1901).

$$\underset{\text{ac. urique}}{C^5H^4N^4O^3} + O + H^2O = \underset{\text{alloxane}}{C^4H^2N^2O^4} + \underset{\text{urée}}{CON^2H^4}$$

$$\underset{\text{alloxane}}{C^4H^2N^2O^4} + O = CO^2 + \underset{\text{ac. parabanique}}{C^3H^2N^2O^3}$$

$$\underset{\text{ac. parabanique}}{C^3H^2N^2O^3} + H^2O = \underset{\text{ac. oxalurique}}{C^3H^4N^2O^4}$$

$$\underset{\text{ac. oxalurique}}{C^3H^4N^2O^4} + H^2O = \underset{\text{ac. oxalique}}{C^2O^4H^2} + \underset{\text{urée}}{CON^2H^4}$$

ou encore :

$$\underset{\text{ac. urique}}{C^5H^4N^4O^3} + O + H^2O = CO^2 + \underset{\text{allantoïne}}{C^4H^6N^4O^3}$$

$$\underset{\text{allantoïne}}{C^4H^6N^4O^3} + 2H^2O + O = \underset{\text{ac. oxalique}}{C^2O^4H^2} + 2\underset{\text{urée}}{CON^2H^4}$$

On voit, d'après ces formules, qu'en définitive l'acide urique se résout en anhydride carbonique, acide oxalique et urée en donnant comme termes intermédiaires de sa destruction soit l'alloxane, l'acide parabanique et l'acide oxalurique, soit l'allantoïne.

Exception faite pour l'alloxane et l'acide parabanique, on trouve dans l'urine normale des mammifères tous ces produits de dégradation : urée, acide oxalurique (**1**), acide oxalique et allantoïne (**2**).

1. Consulter au sujet des acides oxalurique et oxalique le mémoire de Luzzato, qui contient une importante bibliographie de la question : Zur Physiologie der Oxalursaüre und Oxalsaüre im Harn (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. XXXVII, p. 225; 1902-1903).

2. Au sujet de la présence d'allantoïne dans l'urine humaine, consulter les travaux de Pouchet (thèse pour le doctorat en médecine, Paris, 1880, pp. 28 et 37; de Wiechowski (*Bioch. Zeitschr.*, t. XIX, p. 368; 1909, et t. XXV, p. 431, 1910); et de A. Schittenhelm et Wiener (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. LXIII, p. 283; 1909).

L'allantoïne a été découverte dans le liquide amniotique de la femme et de la vache par Buniva et Vauquelin (*Ann. de Chimie et de Physique*, série 1, t. XXXIII, p. 269; 1799); dans l'urine du nouveau-né humain par Prout (*Medic. and chirurgic. Transact.*, t. VIII, p. 526; 1818); dans l'urine du veau, par Wœhler (*Ann. de Chemie und Pharm.*, t. LXX, p. 229; 1849); dans l'urine du chien par Frerichs et Stædeler (*Mullers Arch f. Anat. und Physiol.*, p. 393; 1854).

D'autre part, on s'est aperçu depuis longtemps qu'au cours de l'autolyse des organes extraits de l'économie, l'acide urique disparaît graduellement (1).

Cette disparition est l'œuvre d'une diastase que Schittenhelm (2) parvint à isoler et à laquelle il donna le nom d'uricase ou de ferment uricolytique. Cette diastase est très inégalement répartie dans les tissus et les organes des mammifères ; pour un même organe, son activité varie beaucoup d'une espèce animale à une autre et, chez un même animal, l'uricase a une activité très différente suivant qu'elle provient de tel ou tel organe. Ce n'est peut-être là d'ailleurs qu'une apparence, car, suivant la remarque de Wiechowski et Wiener (3), l'uricase est particulièrement fragile, sans doute, ajouterai-je, parce que les ferments protéolytiques qui l'accompagnent dans les organes l'altèrent et la détruisent parfois au cours des recherches qu'on fait pour en mesurer l'action.

On a trouvé le ferment uricolytique dans le foie, dans la rate, dans le rein, dans le muscle du chien, du chat, du lapin, du bœuf et du singe ; on l'a trouvé également dans les organes du nouveau-né humain (4) ; mais, par contre, les organes de l'homme adulte semblent en être dépourvus (5).

1. Stokvis (*Arch. f. d. holland. Beitraege*, t. II, p. 268; 1860), d'après une citation de Abderhalden ; Chassevant et Richet (*C. R. Soc. de Biologie*, p. 793; 1897) ; Ascoli : Stellung der Leber im Nukleinstoffwechsel (*Pflügers Arch.*, t. LXXII, p. 340 ; 1898) ; Jacoby : Die Oxydationsfermente der Leber (*Virch. Arch.*, t. CLVII, p. 235, 1899) ; Wiener : Ueber die Harnsaürezersetzung durch Organenfermente (*Zentralbl. f. Physiol.*, t. XVIII, p 690, 1905).

2. Schittenhelm. *Loc. cit. et* Werner et Schittenhelm. Uber den zeitlichen Ablauf der Urikolyse (*Zeitschr. f. experim. Path. und Therap.*, t. V, p. 389 ; 1908).

3. Wiechowski et Wiener. Uber Eigenschaften und Darstellung des Harnsaürezerstörenden Fermentes der Kinderniere und Hundeleber (*Hofmeister Beitr.*, t. IX, p. 247; 1907).

4. Schittenhelm et J. Schmidt. Ablauf des Nukleinstoffwechsels in menschlichen Organen (*Zeitschr. f. experim. Path. und Therap.*, t. IV, p. 424 ; 1907).

5. Battelli et Stern. Untersuchungen über die Urikase in den Tiergeweben (*Biochem. Zeitschr.*, t. XIX, p. 219; 1909).

Gideon Wels et Cooper (*Journ. of biol. Chemistry*, t. VI, p. 321 ; 1909).

Dans la plupart des recherches sur le ferment uricolytique, on s'est plus occupé de constater la disparition de l'acide urique que de rechercher les produits de l'uricolyse. Wiechowski (1), qui s'est attaché à cette dernière partie du problème, a obtenu par l'uricase extraite du rein de bœuf et du foie de chien, la transformation, sinon intégrale, du moins avec des rendements très élevés (jusqu'à 75 p. cent du rendement théorique) de l'acide urique en allantoïne. A côté de l'allantoïne, Wiechowski ne parvint d'ailleurs à identifier aucun autre corps azoté, surtout pas l'urée qu'il rechercha particulièrement.

Ce qui complique singulièrement d'ailleurs l'étude de l'uricase, c'est que l'action de cette diastase est contrebalancée, dans certaines conditions, par une réaction inverse. Ascoli et ses collaborateurs (3) ont observé que lorsque, dans les purées d'organes où s'accomplit l'uricolyse, on interrompt le courant d'air favorable pour la destruction de l'acide urique, on assiste à la reformation progressive de cet acide. Bezzola, Izar et Preti (4) ont mis en évidence ce phénomène de réversion d'une façon fort ingénieuse. Ces auteurs font circuler dans un foie de

Schittenhelm, Uber die Fermente des Nucleinstoffwechsels in menschlichen Organen (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXIII, p. 248; 1909).

Miller et Jones. Uber die Fermente des Nucleinstoffwechsels bei der Gicht (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXII, p. 396; 1909).

1. Wiechowski. *Beitrage z. chem. Physiol. und Path.*, t. IX, pp. 232-310; 1907).

2. Il ne s'agit pas de minimes quantités d'acide urique transformées en allantoïne, mais de quantités déjà importantes. Dans un cas, par exemple, Wiechowski faisant agir sur 1 gr. 554 d'acide urique un extrait aqueux de rein de bœuf obtint 1 gr. 104 d'allantoïne.

3. Ascoli et Izar. Quantitative Rückbildung zugesetzer Harnsaüre in Leberextrakten nach vorausgegangener Zerstörung (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LVIII, p. 529; 1908).

Ascoli et Izar. Beiträge zur Kenntnis der Harnsaürebildung in Leberextrakten nach Zusatz von Dialursaüre und Harnstoff (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXII, p. 347; 1909).

Izar. Beiträge sur Kenntnis der Harnsaürebildung (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXIV, p. 62; 1910 et t. LXV, p. 78; 1910).

4. Bezzola, Izar, et Preti. Beiträge zur Kenntnis der Harnsaürebildung (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXII, p. 229; 1909).

chien un mélange de liquide de Ringer et de sang bien aéré additionné d'acide urique : l'uricolyse se produit. Quand l'acide urique a disparu, ils font circuler le même mélange non plus aéré, mais saturé d'acide carbonique : dans ces conditions, le liquide circulant se charge d'acide urique. S'agit-il d'une réversion sous la dépendance d'une diastase unique, ou bien existe-t-il deux diastases antagonistes ? Ce point n'est pas éclairci encore, bien que Bezzola, Izar et Preti supposent que dans leurs expériences l'uricase appartient au foie et que la diastase synthétisante provient du sang.

On voit par là combien le problème est complexe. Les travaux qui ont été publiés jusqu'ici sur l'uricolyse ne démontrant aucunement que l'acide urique produise de l'urée dans l'organisme, il nous faut chercher à l'établir en nous appuyant sur d'autres données. Souvenons-nous d'ailleurs que, malgré l'absence signalée par quelques auteurs du ferment uricolytique dans les organes de l'homme, on trouve dans l'urine humaine de l'allantoïne, de l'acide oxalurique et de l'acide oxalique, corps qui accompagnent l'urée dans la destruction de l'acide urique par voie chimique. Voyons si l'ingestion d'acide urique détermine chez l'homme une augmentation de ces produits dans l'urine.

*Ingestion et injection d'acide urique ou d'urates.* — Wœhler et Frerichs (1) à qui l'on doit les premières expériences sur ce sujet, ayant observé que l'ingestion ou l'injection intra-veineuse d'acide urique détermine chez le lapin et chez le chien une augmentation très nette de l'urée excrétée, étendirent leurs recherches à l'homme. Ils constatèrent dans l'urine d'un individu ayant ingéré la veille 4 grammes d'acide urique la présence d'un abondant dépôt d'oxalate de chaux sans augmentation de l'acide urique.

L'expérience de Wœhler et Frerichs, en ce qui concerne

1. Wœhler et Frerichs (*Ann. der Chem. und Pharmacie*, t. LXV, p. 340; 1848).

l'oxalurie provoquée par l'ingestion d'acide urique, fut reprise par plusieurs auteurs et donna des résultats très inconstants. Gallois (1), par exemple, ne retrouva le sédiment d'oxalate après absorption d'acide urique qu'une fois sur deux et Fürbringer (2) ne constata que trois fois sur sept une augmentation de l'acide oxalique de l'urine après ingestion d'urate d'ammonium. Lommel (3) en faisant consommer à plusieurs sujets un organe particulièrement riche en nucléine, c'est-à-dire particulièrement apte à produire de l'acide urique dans l'organisme, le thymus, constata cinq fois sur six une augmentation importante de l'oxalurie ; Salkowski (4), cependant, ne retrouva pas d'acide oxalique en excès dans l'urine d'un sujet bien portant auquel il avait fait consommer lui aussi du thymus.

Stokvis (5), après s'être soumis pendant plusieurs jours à un régime fixe absorba en une seule fois 7 gr. 5 d'urate de sodium ; dans l'urine des 24 heures qui suivirent l'ingestion, il ne retrouva qu'une très légère quantité d'acide urique en excès, tandis que l'urée avait augmenté de 3 gr. 3, soit d'une quantité correspondant aux quatre cinquièmes de l'azote urique ingéré. Dans une autre expérience sur lui-même, Stokvis ayant absorbé plusieurs grammes d'allantoïne, ne retrouva pas trace de ce corps dans l'urine et Stokvis en conclut que l'allantoïne, elle aussi, est transformée en urée dans l'organisme.

En ce qui concerne l'allantoïne, sa destruction et sa transformation en urée dans l'organisme de l'homme, on trouve encore dans la littérature les travaux de Minkowski (6), de Lœwi (7) et de Poduschka (8). Après l'ingestion d'allantoïne le premier de

1. Gallois. Expériences physiologiques sur l'urée et les urates (*C. R. Ac. des Sc.*, t. XLIV, p. 734; 1857).

2. Fürbringer (*Deutsche Arch. f. klin. Medicin.*, t. XVIII, p. 143; 1876).

3. Lommel (*Deutsch. Arch. f. klin. Medicin.*, t. LXIII, p. 599; 1899).

4. Salkowski (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXIX, p. 453; 1900).

5. Stokvis (*Arch. f. d. holl. Beiträge*, 2e série, t. II, p. 260; 1860).

6. Minkowski. Untersuchungen z. Physiol. und Pathol. d. Harnsaüre bei Säugethieren (*Arch. f. exper. Path. und Pharmak.*, t. XLI, p. 375; 1898).

7. Lœwi (*Arch. f. exper. Path. und Pharmak*, t. XLIV, p. 20, 1900).

8. Poduschka (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XLIV, p. 64; 1900).

ces auteurs ne retrouva dans l'urine que 17 pour cent, le second que des traces légères et le troisième que 30 à 50 pour cent de l'allantoïne absorbée.

Burian et Schur (1), dans une série d'expériences pratiquées sur eux-mêmes, ont constaté que l'acide urique ingéré ou injecté sous la peau ne reparaît pas en totalité dans l'urine. L'excès d'acide urique retrouvé dans l'urine après injection représente en moyenne 50 pour cent de la quantité injectée.

Suivant Sœtbeer et Ibrahim (2), ce n'est pas la moitié, mais tout l'acide urique introduit par injection sous-cutanée qui repasserait inaltéré dans l'urine. Quand à l'acide urique ingéré *per os*, la majeure partie serait, selon ces auteurs, rejetée avec les fèces sans avoir été assimilée. Les conclusions de Sœtbeer et Ibrahim, quant au sort de l'acide urique introduit par injection dans l'organisme de l'homme, ont été confirmées par Wiechowski (3).

Wiechowski (4) étudiant à l'aide d'une technique perfectionnée (précipitation de l'allantoïne par l'acétate de mercure) le rapport de l'allantoïne à l'acide urique dans l'urine humaine, a remarqué que, quel que soit le régime alimentaire, et même pendant le jeûne, l'allantoïne ne dépasse jamais 2,8 pour cent du poids de l'acide urique. Chez les autres mammifères, au contraire, chez le lapin, le chien, le bœuf, le cheval et le singe, l'urine contient une proportion inverse de ces substances : beaucoup d'allantoïne et très peu d'acide urique. Il n'y a, conclut Wiechowski, qu'une différence quantitative entre l'homme et les autres mammifères au point de vue de l'uricolyse. Or,

1. Burian et Schur. Uber die Stellung der Purinkorper im menschlichen Stoffwechsel (*Pfluger's Arch.*, t. LXXX, pp. 241-343; 1900 et t. LXXXVII, p. 239; 1901). Ces articles sont intéressants à consulter ; on y trouvera une bibliographie très complète de la physiologie des composés puriques.

2. F. Sœtbeer et I. Ibrahim. Schiksal eingeführter Harnsaüre im menschlichen Organismus (*Zeistchr. f. physiol. Chem.*, t. XXXV, p. 1; 1902).

3. Wiechowski. Uber d. Zersetzlichkeit d. Harnsaüre im menschlichen Organismus (*Arch. f. experiment. Path. und Pharmak.*, t. 60; p. 185; 1909).

4. Wiechowski (*Bioch. Zeitschr.*, t. XIX, p. 368; 1909).

comme la plupart des expériences ont montré que chez le chien l'acide urique ingéré passe tout entier à l'état d'allantoïne, sans qu'augmente la production de l'urée, Wiechowski, à propos de l'allantoïne de l'urine humaine, conclut que pour l'homme comme pour les autres mammifères, le métabolisme de l'azote purique aboutit à l'élimination d'un mélange de bases puriques, d'acide urique et d'allantoïne dont le total mesure l'intensité des échanges puriques. La dégradation des composés puriques n'irait, en somme, pas au delà de l'allantoïne et, par conséquent, ne produirait pas d'urée.

Schittenhelm et ses collaborateurs se sont élevés contre la conception de Wiechowski. Dans un mémoire publié avec Frank (1), Schittenhelm a rapporté une série d'expériences qui ne s'accordent guère, en effet, avec les conclusions de Wiechowski. Chez un homme ayant ingéré en deux périodes, l'une de quatre, l'autre de cinq jours, 10 grammes d'acide thymonucléique par jour, Schittenhelm et Frank ont observé : 1° que l'azote nucléique avait été complètement résorbé ; 2° qu'il n'en passait dans l'urine, à l'état d'acide urique ou de bases xanthiques, qu'une minime quantité représentant au maximum 7 pour cent de l'azote nucléique ingéré ; 3° que le reste, soit au moins 83 pour cent, était éliminé à l'état d'urée et que, de ce fait, le rapport azoturique $\left(\frac{\text{N de l'urée}}{\text{N total}}\right)$ passait de 0,84 à 0,87.

Schittenhelm et Wiener (2), dans un travail de critique répondant aux théories de Wiechowski, font valoir que, chez l'homme, l'ingestion d'acide nucléique ne déterminant d'augmentation ni de l'acide urique, ni même de l'allantoïne (ainsi que cela se produit chez le chien) il est impossible de considérer l'acide urique et l'allantoïne comme les produits ultimes des échanges puriques.

L'exposé chronologique que nous venons de faire montre que

1. Frank et Schittenhelm (*Zeitschr. f. physiol. Chem*, t. LXIII, p. 269; 1909).
2. Schittenhelm et Wiener (*Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, t. LXIII, p. 283; 1909).

le problème a été abordé par bien des côtés différents, et surtout, qu'il y a si peu de cohésion dans les recherches entreprises, tant de discordances dans les résultats, qu'il est matériellement impossible, en parcourant les travaux publiés, de se faire une opinion autre que celle-ci : la question de la destruction de l'acide urique avec formation d'urée chez l'homme reste à résoudre.

*
* *

**En résumé**, *l'urée, produit principal des échanges azotés, a pour précurseurs dans l'organisme les produits de la désassimilation des protéiques : l'arginine, les acides aminés en général, les sels ammoniacaux et peut-être l'acide urique.*

*De tous ces corps, les sels ammoniacaux sont ceux qui fournissent la majeure partie de l'urée excrétée ; sans doute même les acides aminés autres que l'arginine ne méritent-ils pas de figurer sur la liste des précurseurs immédiats de l'urée car ce n'est, semble-t-il, qu'en tant que producteurs d'ammoniaque qu'ils sont indirectement producteurs d'urée.*

# DEUXIÈME PARTIE

## LES MÉTHODES DE DOSAGE DE L'AMMONIAQUE ET DE L'URÉE

### Étude critique et expérimentale

# DEUXIÈME PARTIE

## MÉTHODES DE DOSAGE

L'étroite parenté chimique des nombreux composés azotés des liquides et des tissus de l'organisme rend le dosage précis de l'un quelconque d'entre eux sinon impossible, du moins extrêmement délicat. L'ammoniaque et l'urée, dans les milieux naturels, malgré la simplicité de leurs formules, ne se prêtent pas mieux que d'autres corps plus complexes à une détermination aisée et précise ; le grand nombre des méthodes successivement proposées pour leur dosage témoigne de cette difficulté. Parmi ces méthodes, il en est de notoirement insuffisantes et, comme telles, complètement abandonnées aujourd'hui ; il en subsiste quelques-unes dont la limite de précision n'est pas toujours suffisamment déterminée pour permettre au chimiste de faire un choix judicieux.

Avant d'entreprendre l'étude du coefficient urinaire qui fait l'objet de cette thèse, j'ai voulu connaître et comparer la sensibilité des méthodes le plus généralement employées pour le dosage de l'ammoniaque et de l'urée, facteurs de ce coefficient. En résumant ici les principaux résultats de ce travail de critique, je tiens autant à donner une justification du choix des procédés analytiques dont je me suis servi, qu'à fournir un document utile à ceux qui, pour la solution d'un problème quelconque de chimie physiologique, seraient amenés à doser l'ammoniaque ou l'urée dans l'urine, dans le sang ou dans les tissus.

La marche générale que j'ai suivie pour le contrôle des méthodes a consisté à vérifier chacune d'elles, d'abord sur des sels ammoniacaux ou sur de l'urée pris isolément en solution, puis sur ces mêmes substances mélangées entre elles en proportions variables ou introduites dans des mélanges contenant d'autres corps azotés de fonctions chimiques voisines.

Les produits qui ont servi à ces essais provenaient presque tous du commerce. Sans respect pour la mention « produit pur » de l'étiquette, ils furent tous soumis à un contrôle sévère au point de vue de leur pureté ; la plupart même subirent les deux, trois ou quatre recristallisations nécessaires pour les amener à un état de pureté réelle. Aucun produit ne fut utilisé sans qu'eussent été prises à son égard ces précautions indispensables. L'eau distillée des laboratoires n'est pas toujours idéalement pure : elle contient assez souvent des traces d'ammoniaque, ce qui, on le conçoit, n'est pas sans inconvénient pour l'étude que nous poursuivons ici. En la redistillant dans un appareil en verre d'Iéna, sur du permanganate acide, j'ai obtenu une eau très pure ($K = 3{,}11 \times 10^{-6}$ env.) avec laquelle je préparais au moment même de l'expérience les solutions des composés azotés et les dilutions de liqueurs titrées (N/50 ou N/100) que j'allais employer. La verrerie jaugée fut de même l'objet d'une vérification minutieuse. Les fioles graduées, les pipettes et les burettes que j'ai utilisées concordaient entre elles aussi exactement que possible.

Je crois avoir réalisé ainsi l'ensemble des conditions nécessaires et suffisantes pour une documentation sûre, et ces soins ne paraîtront pas superflus à qui voudra se souvenir que certains liquides naturels, le sang par exemple, ne contiennent parfois que 1/200.000$^{e}$ d'ammoniaque et 1/40.000$^{e}$ d'urée.

# CHAPITRE PREMIER

## LES MÉTHODES DE DOSAGE DE L'AMMONIAQUE

Dans un milieu minéral ou organique ne contenant pas d'autres composés azotés basiques que des sels ammoniacaux, le dosage de l'ammoniaque se réduit à une opération facile dont les temps essentiels consistent à déplacer d'abord la base de ses combinaisons salines au moyen d'un alcali fixe (KOH, NaOH, CaO ou MgO) ; à porter ensuite à l'ébullition pour entraîner l'ammoniaque dégagée que l'on recueille dans la solution diluée d'un acide, puis à procéder soit à un titrage acidimétrique, soit à une pesée du résidu d'évaporation de la solution acide, ce qui permet de déterminer avec toute la précision désirable la quantité d'ammoniaque contenue dans la prise d'essai.

Mais, quand en l'absence de toute ammoniaque préformée, on traite de même, par une lessive alcaline à l'ébullition, les composés azotés des tissus et des liquides de l'organisme, on provoque l'hydrolyse plus ou moins complète, plus ou moins rapide de ceux-ci et la transformation de leurs groupements $NH^2$ en ammoniaque qui se dégage. L'urée présente, à ce point de vue, une fragilité toute particulière. MM. Berthelot et André (1) ont observé que la seule ébullition de sa solution aqueuse suffit — sans même qu'il soit besoin d'ajouter un alcali — à transformer lentement l'urée en carbonate d'ammoniaque.

1. Berthelot et André. Contribution à l'histoire de la décomposition des amides par l'eau, les alcalis et les acides étendus (*Ann. chim. Phys.* (6), II, 1887, p. 317).

En conséquence, doser l'ammoniaque dans un liquide de l'organisme par la méthode que nous avons dit plus haut s'appliquer très bien aux cas simples, c'est s'exposer à obtenir des résultats entachés d'erreurs par excès (1).

Le problème est donc de satisfaire aux conditions suivantes : trouver un réactif qui déplace l'ammoniaque de ses combinaisons salines sans toucher ni à l'urée ni aux autres substances

1. O. Folin s'inspirant d'une remarque de MM. Berthelot et André, a cependant essayé de doser l'ammoniaque urinaire par ce procédé, *a priori* inapplicable, en y apportant une très ingénieuse correction qui a, comme nous allons le voir, l'inconvénient de transformer l'erreur par excès en une erreur par défaut. Dans leur travail (*loc. cit.*) MM. Berthelot et André avaient indiqué que la décomposition de l'urée par la magnésie est sensiblement proportionnelle au temps. Folin (Ein einfaches Verfahren zur Bestim. d. Ammoniaks im Harne, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXII, p. 515, 1901), proposa d'additionner l'urine d'un lait de magnésie et de distiller pendant 45 minutes. Après ce temps, toute l'ammoniaque des sels ammoniacaux ayant certainement distillé, dit Folin, ce que l'on recueille dans la liqueur acide titrée correspond à la totalité de l'ammoniaque de ces sels et à l'ammoniaque provenant de la décomposition de l'urée ; on fait un premier titrage acidimétrique (A). En poursuivant maintenant l'ébullition pendant 45 minutes, ont doit recueillir l'ammoniaque produite uniquement par la décomposition de l'urée pendant un temps égal à celui de la première distillation. Si l'on procède à un nouveau titrage acidimétrique ($a$), il suffira, en vertu de la remarque de MM. Berthelot et André, de retrancher du premier titrage le résultat du second ($A - a$) pour connaître l'ammoniaque des sels ammoniacaux de la prise d'essai.

Pour ingénieuse que soit cette correction, la méthode de Folin ne donne pas de résultats assez précis pour qu'on puisse la recommander. Sallerin qui l'a particulièrement étudiée dans le laboratoire de M. le professeur Lambling (Sallerin. Sur le dosage de l'urée et la détermination du rapport azoturique, *Thèse de Doct. de l'Un.*, Lille, 1902) en a signalé les imperfections. Voici par exemple les résultats de M. Sallerin, qui a essayé le procédé de Folin sur des mélanges de chlorure d'ammonium et d'urée :

*Série I.* — La quantité d'ammoniaque introduite dans le mélange sous forme de $NH^4Cl$ représente exactement 5 cc. de solution N/10 de $NH^3$.

| Quantités d'ammoniaque recueillies | Essai 1 | Essai 2 | Essai 3 | Essai 4 |
|---|---|---|---|---|
| | cc. | cc. | cc. | cc. |
| A la première distillation (A) . | 8,3 | 8,3 | 8,45 | 8,35 |
| A la deuxième distillation ($a$) . | 3,5 | 3,55 | 3,85 | 3,85 |
| $A - a$ = ammoniaque retrouvée (exprimée en cc. de sol. N/10). . | 4,8 | 4,75 | 4,6 | 4,5 |

azotées, ou bien encore, réaliser des conditions physiques qui annulent l'action hydrolysante des alcalis et de l'eau bouillante. Tels sont les desiderata auxquels se sont appliquées à répondre les méthodes que nous allons examiner maintenant.

## Méthode de Schlœsing

La plus ancienne des méthodes auxquelles les biologistes accordent quelque crédit est celle que M. Schlœsing (1) imagina

*Série II.* — La quantité d'ammoniaque introduite dans le mélange sous forme de $NH^4Cl$ représente exactement 15 cc. de solution N/10 de $NH^3$.

| Quantités d'ammoniaque recueillies | Essai 1 | Essai 2 | Essai 3 |
|---|---|---|---|
| | cc. | cc | cc. |
| A la première distillation (A) . . . | 18,3 | 18,5 | 18,15 |
| A la deuxième distillation ($a$) . . . | 3,75 | 4,2 | 4,2 |
| A — $a$ = ammoniaque retrouvée (exprimée en cc. de sol. N/10) . . . | 14,55 | 14,3 | 13,95 |

Tous ces dosages, comme on le voit, sont inexacts par défaut et l'erreur est inconstante ; elle varie de 4 0/0 dans un cas, à 12 0/0 dans un autre.

Pour ma part, je serais assez tenté de croire que si, pour des mélanges aussi simples que ceux qui ont servi à Sallerin, l'erreur par défaut est déjà relativement grande, dans l'application de cette méthode au dosage de l'ammoniaque urinaire, l'erreur doit être plus importante encore. Le temps de 45 minutes pour la première distillation me semble insuffisant pour la mise en liberté complète de l'ammoniaque dans un liquide au sein duquel on provoque, par addition de magnésie, la formation de composés insolubles qui nuisent au dégagement régulier et rapide de l'ammoniaque. Je crains que ce qui passe à la seconde distillation représente à la fois l'ammoniaque qui provient de la décomposition de l'urée et l'ammoniaque des sels ammoniacaux préexistants qu'une première distillation pendant 45 minutes n'a pas suffi à éliminer complètement.

Folin lui-même ne tarda pas, d'ailleurs, à reconnaître l'insuffisance de sa méthode et à l'abandonner.

1. Schlœsing. Mémoire sur le dosage de l'ammoniaque (*Ann. de Chim. et de Phys.*, série 3, t. XXXI, p. 153, 1851). L'application de cette méthode au dosage de l'ammoniaque urinaire fut vulgasisée en Allemagne par Neubauer (*Journ. f. prakt. Chem.*, 1865, p. 177). C'est pour cette raison que nos voisins ont l'habitude de la désigner sous le nom de « méthode de Neubauer-Schlœsing », ou même tout simplement du nom de « méthode de Neubauer ».

pour doser l'ammoniaque dans le tabac et dont l'application s'est étendue au dosage de l'ammoniaque dans tous les liquides organiques. En voici la description : sous une cloche de verre reposant par ses bords bien rodés et suifés sur une plaque de verre dépoli ou, si l'on préfère, dans un dessiccateur fermant hermétiquement, on introduit un cristallisoir contenant 20 cc. du liquide à analyser (urine, sang). Au dessus du cristallisoir, on fait reposer sur un triangle de verre une capsule dans laquelle on a mesuré une certaine quantité d'acide sulfurique titré (N/10, N/20 ou N/50). Avant de replacer la cloche ou le couvercle du dessiccateur, on verse dans le liquide du cristallisoir 5 ou 6 cc. d'un lait de chaux. L'appareil est ensuite maintenu fermé pendant trois ou quatre jours. Au bout de ce temps considéré comme nécessaire au déplacement et à l'absorption de la totalité de l'ammoniaque, on procède au titrage de l'acide en excès.

Jusqu'ici, sans trop de preuves d'ailleurs, cette méthode eut la réputation d'être exacte. M. Maillard (1) ne partage pas sur ce point l'optimisme général ; il entrevoit dans le fait que le liquide doit séjourner trois ou quatre jours dans le dessiccateur la cause possible d'une erreur « d'ordre biologique » qui ne serait pas négligeable. On n'a jamais déterminé, dit le savant agrégé de la Faculté de Paris, la limite de l'alcalinité qu'il faut réaliser pour rendre impossible le développement de tout microorganisme capable d'hydrolyser l'urée, et la précaution prise par certains auteurs de sursaturer de fluorure de sodium les 20 cc. d'urine sur lesquels portait leur analyse, ne rassure pas davantage M. Maillard. « Si l'emploi du fluorure de sodium « paraît fort utile lorsqu'il s'agit de préserver l'urine pendant « les 24 heures nécessaires au recueil, j'avoue, écrit-il, que je « comprends moins bien son usage pendant le dégagement des « vapeurs ammoniacales. L'affinité bien connue du fluor pour

1. L. C. Maillard. Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore (*Journ. de Physiol. et de Path. générale*, t. X, p. 993, 1908).

« le calcium ne doit-elle pas constituer une incompatibilité ? En « présence d'un excès de chaux, ce qui est le cas, NaF doit « perdre son pouvoir antiseptique par transformation intégrale « en $CaF^2$ insoluble et NaOH dangereuse par elle-même ; si « l'abondance de NaF était telle qu'il subsistât du fluor dis- « sous, on ne ferait qu'augmenter le danger provenant de la « soude libre » (1).

Sur un premier point au moins, celui qui vise l'inopportunité de l'addition de fluorure de sodium, la critique de M. Maillard a une valeur absolue et n'a pas même besoin d'être vérifiée expérimentalement. Il m'a semblé, par contre, que, en ce qui concerne l'insuffisance de l'alcalinité pour empêcher la putréfaction du milieu, l'opinion de M. Maillard, moins convaincante *a priori*, bien que très vraisemblable, valait d'être soumise au contrôle de l'expérience. Je dois dire dès maintenant que les essais que j'ai faits à ce propos ont pleinement justifié les appréhensions de M. Maillard.

Prenant trois cristallisoirs, j'ai réparti dans chacun, comme pour des analyses, 20 cc. d'urine fraîchement émise. Dans l'un, j'ai ajouté 5 cc. d'eau ; dans le second, 5 cc. d'eau de chaux ; dans le troisième, 5 cc. d'un lait de chaux à 2 %. Ceci fait, le liquide de chaque cristallisoir ayant été bien agité, j'ai ensemencé chacun d'eux d'une anse de *micrococcus ureae*. Ces cristallisoirs furent ensuite, pendant trois jours, abandonnés sous la cloche à la température du laboratoire ; après ce temps, j'ensemençai une goutte du contenu de chacun d'eux, respectivement sur trois tubes de gélose inclinée : moins de 48 heures après, les trois tubes étaient envahis par de nombreuses colonies constituées en majeure partie par du *micrococcus ureae*. Je pus m'assurer, en outre, que six jours après l'ensemencement de l'urine, le dégagement d'ammoniaque se poursuivait encore.

Il semble curieux que l'on ne se soit pas aperçu jusqu'ici de cette cause d'erreur et que des chimistes aient continué à doser l'ammoniaque urinaire par cette méthode sans la modifier. Je

1. L.-C. Maillard, *loc. cit.*, p. 994.

crois, en effet, qu'on pourrait essayer de la modifier, et voici sans doute comment il conviendrait de le faire :

1° Ajouter au liquide un antiseptique mieux approprié que le fluorure de sodium ; le chloroforme suffirait peut-être si l'analyse ne durait pas longtemps ;

2° Obvier à la lenteur de l'absorption de l'ammoniaque en remplaçant l'acide titré très dilué dont on se sert habituellement par de l'acide sulfurique concentré (pur ou à 50 %) qui absorberait bien plus rapidement les vapeurs ammoniacales diluées dans l'atmosphère de la cloche ; puis terminer dans ce cas l'analyse, comme un Kjeldahl, en distillant l'ammoniaque déplacée de sa combinaison avec $SO^4H^2$ au moyen d'un alcali.

Je dois avouer n'avoir pas fait de recherches dans cette voie ; j'eûsse certainement essayé la modification que je propose si je n'avais trouvé dans d'autres procédés analytiques les qualités de précision que je pouvais souhaiter.

---

### Méthode Nencki et Zaleski

La lenteur du procédé de Schlœsing et peut-être aussi la crainte que les bouillies d'organes ou les échantillons de sang, objets de leurs analyses, ne subissent pendant le temps du dosage la putréfaction ammonigène ont incité Nencki et Zaleski à se servir d'une méthode plus expéditive et c'est ainsi qu'ils en vinrent à adopter un procédé préconisé jadis par Boussingault (1) pour le dosage de l'ammoniaque urinaire. Dans ce procédé d'où dérive d'ailleurs la méthode de Schlœsing, le composé ammoniacal est traité par un lait de chaux, non plus à froid, mais à une température modérée, vers 40° C. ; l'aspiration à la trompe et le maintien d'une pression très réduite pendant toute la durée de l'analyse facilitent le dégagement de l'ammoniaque

1. Boussingault. Recherches sur la quantité d'ammoniaque contenue dans l'urine (*Ann. de Chim. et de Phys.*, série 3, p. 29, p. 472, 1850).

que l'on recueille dans un acide titré (1). Dans ces conditions de température cependant peu élevée, la chaux exerce déjà sur l'urée, et peut-être même sur d'autres composés, une action hydrolysante très marquée. A la suite d'un travail de Biedl et Winterberg (2) qui mit en lumière le rôle nocif de la chaux, Nencki et Zaleski renoncèrent à cette méthode.

Quelques années plus tard, Nencki et Zaleski (3) proposèrent de remplacer la chaux par un oxyde moins soluble et, partant, moins hydrolysant, la magnésie. Leur dernière méthode, plus séduisante, par ce côté, que la précédente, a ses partisans ; elle compte néanmoins quelques adversaires. Le travail de Nencki et Zaleski ne comporte pas un seul essai de contrôle de leur méthode vis-à-vis de l'urée ; leur critérium de la valeur de ce nouveau procédé réside dans la concordance des résultats obtenus alors que, dosant l'ammoniaque dans le sang ou les organes, ils font varier la durée de la distillation ou la quantité de magnésie. Cela peut paraître insuffisant ; aussi, ai-je cru devoir procéder à quelques expériences complémentaires.

*Technique opératoire.* — En principe, la méthode consiste à introduire 100 cc. du liquide à analyser (urine ou sang) dans un ballon de deux à trois litres, communiquant avec une trompe par l'intermédiaire d'un réfrigérant et d'un récipient où les vapeurs ammoniacales sont retenues dans une solution titrée (N/10, N/20 ou N/50) d'acide sulfurique. Quand le vide est fait dans l'appareil, on fait arriver dans le ballon une émulsion dans l'eau distillée de MgO récemment calcinée. Pendant la durée du dosage, le ballon plonge dans un bain-marie dont la

1. Nencki et Zaleski. Sur le dosage de l'ammoniaque dans les liquides et les organes animaux (*Arch. de la Soc. biol. de Saint-Petersbourg*, t. IV, p. 253, 1895, et *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, t. XXXVI, p. 385, 1895).

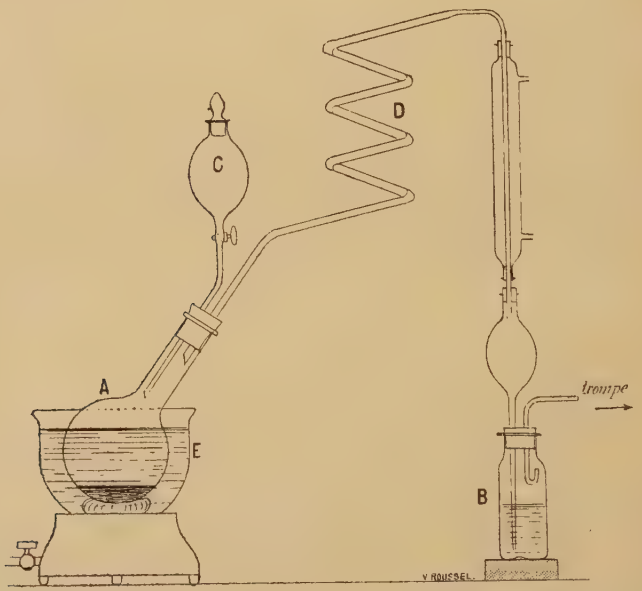
2. Biedl et Winterberg. *Wien. klin. Wochenschr.*, nº 8, 1901.

3. Nencki et Zaleski. Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXIII, p. 193, 1901).

température ne doit pas dépasser 35° C., et l'on maintient l'aspiration par la trompe.

Nencki et Zaleski emploient à ces fins un matériel spécial assez compliqué qu'on peut, *sans rien modifier au principe de la méthode*, remplacer par un dispositif plus simple dont les différentes pièces sont courantes dans un laboratoire de chimie.

La figure ci-dessous et sa légende me dispensent d'une description plus complète du matériel dont je me suis servi.




A. — Ballon de 2 à 3 litres de capacité. — B. Flacon contenant l'acide sulfurique titré. — C. Ampoule à robinet par où l'on fait arriver l'émulsion de magnésie et par où l'on fait pénétrer lentement l'air à la fin de l'analyse. — D. Serpentin de l'appareil d'Aubin — E. Bain-marie maintenu à douce température.

1. — En employant dans deux expériences 50 mgr. de $NH^3$ (50 cc. d'une solution d'oxalate d'ammoniaque à 4 gr. 1765 par litre), j'ai distillé sous 15 à 20 mm. de pression, à 35° C., en présence d'un excès de MgO (100 cc. d'une émulsion à 2 % pour un volume total de 300 à 400 cc. de liquide), j'ai retrouvé dans un cas 49 mgr. 81 (29,3 cc. N/10) et, dans l'autre 49 mgr. 55 (29,15 cc. N/10) d'ammoniaque.

Je reconnus dès ces premiers essais qu'il est nécessaire, ainsi que le recom-

mandent Nencki et Zaleski, de pousser assez loin la distillation. Dans une autre expérience où 50 mgr. d'ammoniaque (toujours sous la forme d'oxalate) se trouvaient dilués dans 350 cc. de liquide environ, j'avais arrêté l'opération après avoir distillé à peine plus de 100 cc de liquide ; dans ces conditions, je ne retrouvai dans la liqueur acide que 37 mgr. 91 d'ammoniaque. De plus, l'acide dans lequel on recueille les vapeurs alcalines se diluant au fur et à mesure que se poursuit la distillation et son énergie d'absorption diminuant continuellement de ce fait, il faut opérer en présence d'un assez grand excès d'acide.

II. — Dans une autre série d'expériences conduites comme les précédentes (à part que le liquide total introduit dans le ballon n'excéda pas 100 cc , dont 50 cc. d'une émulsion de MgO à 2 %) en opérant sur des quantités d'ammoniaque respectivement égales à 1 mgr., 0 mgr. 5 et 0 mgr. 5, j'ai respectivement retrouvé 0 mgr. 98, 0 mgr. 41 et 0 mgr. 58 (2 cc. 9, 1 cc. 2 et 1 cc. 7 N/50).

Je crus devoir attribuer la discordance de ces derniers résultats à l'imprécision du virage ; je me servais alors pour les titrages en retour de NaOH N/50 en présence de sulfoalizarine. D'autres indicateurs que j'essayai ne me donnant pas davantage satisfaction (orangé III, tournesol), je préparai le mélange vert malachite-lacmoïde préconisé par Nencki et Zaleski (1). Les dernières expériences recommencées avec cet indicateur extrêmement sensible, pour peu qu'on observe le virage en présence d'un témoin, me permirent de retrouver 0 mgr. 95, 0 mgr. 47 et 0 mgr. 46 d'ammoniaque (soit 2 cc. 8, 1 cc. 4 et 1 cc. 35 N/50) pour 1 mgr , 0 mgr. 5 et 0 mgr. 5.

Ces résultats sont, en somme, des plus satisfaisants; en effet, si l'erreur relative peut sembler importante, on est obligé de reconnaître que l'erreur absolue est insignifiante. Nulle méthode volumétrique, surtout lorsqu'on est obligé d'avoir recours à des liqueurs titrées très diluées, ne peut prétendre à plus d'exactitude

III. — Un mélange ne devant théoriquement pas dégager d'ammoniaque et ainsi constitué :

| | |
|---|---|
| Urée. . . . . | 0 gr. 100 |
| Urate de K. . . . | 0 100 |
| Glycocolle . . . . | 0 100 |
| Acide hippurique . . | 0 050 |
| Asparagine. . . . | 0 050 |

1. Cet indicateur s'obtient de la façon suivante : on prépare une solution de 10 grammes de lacmoïde dans 150 cc. d'alcool à 96° ; on filtre et au filtrat on ajoute 15 cc. d'une solution à 2 % de vert malachite dans l'alcool à 96°.

Ce mélange vire au rouge avec les acides, au bleu avec les alcalis et constitue un indicateur d'une merveilleuse sensibilité ; l'essai que voici le démontre. Avec une fine pipette débitant 33 gouttes par centimètre cube, j'ai versé une goutte de NaOH N/50 dans 200 cc. d'eau très pure colorée par une fine goutte du mélange indicateur. Par comparaison avec un témoin, le virage fut extrêmement net ; la dilution de la soude, dans cette expérience, atteignait cependant 1/10.000 000e.

a été traité par un excès de MgO (100 cc. d'une émulsion de MgO à 2 %, dans un volume total de 250 cc. de liquide). Dans un premier essai où la quantité de liquide distillé correspondait à peu près aux deux tiers du liquide introduit dans le ballon et où la température ne dépassa pas 35° C, on n'a retrouvé dans le distillat qu'une quantité tout à fait négligeable d'ammoniaque (0 cc. 35 d'une solution N/50, soit en poids 0 mgr. 12).

Dans une autre expérience ne différant de la précédente que par l'emploi d'une quantité double de MgO pour un même volume de liquide, l'on ne recueillit encore qu'une quantité insignifiante d'ammoniaque (0 cc. 4 d'une solution N/50, soit en poids 0 mgr. 136).

En conséquence, il faut admettre que dans les conditions indiquées par Nencki et Zaleski, la magnésie n'attaque sensiblement ni l'urée, ni les autres composés azotés du mélange.

Il est prudent, toutefois, de ne pas trop s'éloigner des conditions expérimentales prescrites par ces auteurs. Ainsi, dans dans une expérience où, la distillation s'étant poursuivie en dehor de ma surveillance, la température du bain-marie avait atteint 55° C., et s'y était vraisemblablement maintenue pendant quelque temps, j'ai retrouvé dans le distillat plus d'ammoniaque que dans les expériences précédentes, 3 mgr. 5 (9 cc. 2 de solution N/50) ce qui, dans certaines analyses, pourrait avoir son importance.

IV. — Les expériences de cette série ont été faites en introduisant dans le mélange ci-dessus indiqué des quantités différentes d'ammoniaque. Dans chacun de ces cinq essais, les volumes de liquide à distiller (250 cc.) et les quantités de magnésie employées ont été exactement les mêmes et la température du bain-marie, à deux ou trois degrés près, a été maintenue vers 35°. Voici les résultats de ces analyses :

| | mgr. | mgr. | mgr. | mgr. | mgr. |
|---|---|---|---|---|---|
| Ammoniaque introduite . | 10 | 5 | 5 | 2 | 1 |
| Ammoniaque retrouvée . | 9,7 | 5,1 | 5,27 | 2,09 | 1,05 |

L'ensemble de ces résultats nous amène à conclure que la méthode de Nencki et Zaleski permet de doser avec une très grande approximation l'ammoniaque mélangée à d'autres corps azotés. Cependant, en pratique, cette méthode présente quelques difficultés. Quand on distille dans le vide, en présence de MgO, de l'urine ou du sang, le ballon s'emplit d'une mousse

épaisse, qu'on est constamment obligé d'abattre en rendant un peu d'air dans l'appareil. Cette manœuvre et la surveillance du bain-marie, dont la température doit en principe ne pas dépasser 35°, immobilisent le chimiste devant son appareil pendant un temps qui n'est jamais inférieur à cinq ou six heures (durée moyenne d'une analyse par ce procédé).

Somme toute, la méthode de Nencki et Zaleski est suffisamment exacte et le seul reproche à lui faire est la patiente surveillance qu'elle exige. Ce défaut doit la faire réserver au dosage de l'ammoniaque dans les pulpes d'organes où elle est la seule applicable ; pour le dosage dans le sang et l'urine, on doit lui préférer d'autres méthodes d'un maniement plus facile et tout aussi précises : celle, par exemple, que nous allons examiner maintenant.

---

### Méthode de Folin

Peu après avoir décrit une première méthode qu'il dut abandonner parce qu'il en reconnut lui-même l'inexactitude (1), Folin proposa pour le dosage de l'ammoniaque dans l'urine et dans le sang un élégant procédé qu'on désigne couramment sous le nom de « deuxième méthode de Folin ». Celle-ci consiste à déplacer l'ammoniaque par un carbonate alcalin, à froid, et à entraîner par un violent courant d'air les vapeurs alcalines dans une solution acide titrée.

Tout ceci est d'une simplicité telle « qu'on peut se demander si ce procédé ne s'est pas présenté plus d'une fois à l'esprit des chimistes et s'étonner de ne pas l'avoir vu systématiser plus tôt » (2). A vrai dire, Folin n'a fait que reprendre et combiner heureusement deux expériences tentées jadis par Boussingault

1. Voir la note page 94.

2. O. Folin. Eine neue Methode zur Bestimmung des Ammoniaks in Harne und anderen thierischen Flüssigkeiten (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. XXXVII, p. 161 ; 1902-1903).

pour le dosage de l'ammoniaque urinaire. Dans l'une de ces expériences, Boussingault (1) avait cherché à entraîner par un courant d'air l'ammoniaque déplacée par la chaux, à 35-40° C. ; l'unique essai qu'il fit ayant donné, en raison de l'insuffisance des moyens employés pour l'aération, un résultat peu satisfaisant (2), Boussingault n'avait pas poussé plus loin dans cette voie. Dans le mémoire même où il résumait cet essai, Boussingault proposait encore de déplacer l'ammoniaque par le carbonate de sodium, à une douce température, 35-40° C., dans le vide.

Ayant admis le principe qu'un fort courant d'air parvenait à entraîner complètement l'ammoniaque dissoute, Folin a recherché quel alcali conviendrait le mieux à la déplacer de ses combinaisons. Il a finalement arrêté son choix sur les carbonates alcalins (3).

*Technique opératoire.* — Dans un flacon laveur cylindrique de 22 centimètres de haut et de 300 cc. de capacité, au fond

1. Boussingault. Recherches sur la quantité d'ammoniaque contenue dans l'urine (*Ann. de Chim. et Phys* , série 3, t. XXIX, p. 472, 1850).

2. Dans cette expérience, Boussingault n'avait retrouvé que 148,4 milligrammes de $NH^3$ au lieu de 160 introduits. Pour une quantité aussi élevée, il s'était contenté de faire barboter l'air débité trop lentement (56 litres à l'heure) pendant un temps trop court (5 heures), *loc. cit.*, p. 479.

3. Voici comment il explique la supériorité de ceux-ci sur les hydrates alcalins ou alcalino-terreux, dans le cas présent. « Quand on parvient à déplacer l'ammoniaque de ses combinaisons salines, c'est l'ion métallique Mg, Ca, Na ou K du corps employé qui intervient, dit Folin. D'autre part, quand il y a production d'ammoniaque aux dépens d'un composé organique, c'est par suite d'une hydrolyse où sont intervenus, non pas les ions métalliques, mais les ions OH de l'hydrate employé. Il y a, par suite, tout intérêt à ne pas utiliser les alcalis eux-mêmes, mais leurs carbonates ».

La méthode de Folin vaut heureusement mieux, comme nous le verrons, que ce commentaire. C'est toujours l'ion OH qui déplace l'ion $NH^4$ des sels ammoniacaux, et non un ion métallique comme le suppose Folin. A l'encontre de ce que pense cet auteur, quand on dissout dans l'eau du carbonate de sodium, il y a hydrolyse puis dissociation de ce sel en ions Na, $CO^3$, H et OH, et ce sont encore ces derniers qui sont actifs vis-à-vis des sels ammoniacaux. Cette erreur d'interprétation n'enlève d'ailleurs rien à la qualité de la méthode.

duquel on fait arriver l'air par un tube de verre portant un embout de Villiers à pertuis multiples n° 35, on mesure exactement 25 cc. d'urine auxquels on ajoute environ 10 grammes de chlorure de sodium (1), une dizaine de centimètres cubes de toluène pour empêcher la mousse, et finalement, environ un gramme de carbonate de sodium pur et sec, après quoi on rebouche rapidement le flacon.

Quand il s'agit du sang, l'analyse se fait sur 50 cc. et les quantités des autres substances varient également ; on prend 16 gr. de NaCl, 2 gr. de $CO^3Na^2$ sec et pour éviter la mousse, on emploie, au lieu de toluène, 25 cc. d'alcool méthylique. Il est même prudent de rajouter, de temps à autre, toutes les heures par exemple, une nouvelle provision d'alcool méthylique pour remplacer ce qui a été entraîné par le courant d'air.

Les vapeurs ammoniacales sont reçues dans un flacon contenant un excès d'acide titré (N/10 pour l'urine, N/50 pour le sang). Folin se sert d'un flacon assez spécial que j'ai, à l'imitation de M. Maillard (2), remplacé par un simple laveur de Durand, dont la tubulure se terminait par un embout perforé de Villiers n° 15 par où arrivait le courant d'air chargé d'ammoniaque.

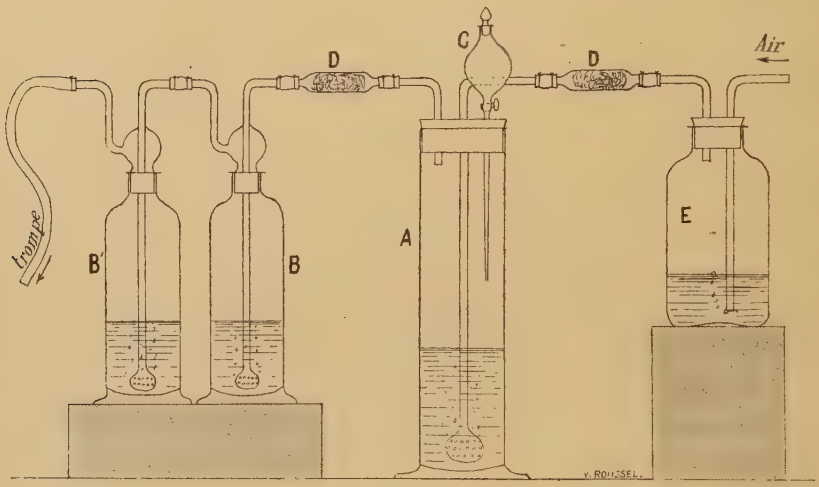
Entre le flacon où se produit l'ammoniaque et le laveur contenant l'acide sulfurique, il est bon d'interposer un tube de verre bourré d'ouate sèche, cette ouate devant arrêter (surtout si le liquide moussait) les fines gouttelettes de solution alcaline qui pourraient être entraînées par le courant d'air. Une autre précaution, qui n'est pas inutile, consiste à faire barboter l'air qui doit traverser l'appareil dans un flacon contenant de l'acide sulfurique concentré ; on l'expurge ainsi des

1. L'addition de ce sel a pour unique but de diminuer la solubilité du carbonate d'ammonium qui se forme dans l'action du carbonate de sodium sur les sels ammoniacaux, et partant d'en faciliter l'entraînement par le courant d'air.

2 L.-C. Maillard, *loc. cit.*, p. 994.

traces d'ammoniaque répandues dans l'atmosphère du laboratoire.

Le dessin ci-dessous reproduit, en ordre de marche, l'appareil que j'ai utilisé.




A. Eprouvette dans laquelle on introduit le liquide à étudier, le chlorure de sodium et le carbonate de sodium. — B. Flacon laveur à embout de Villiers contenant l'acide titré. — B'. Laveur de même modèle que le précédent contenant également de l'acide titré chargé de retenir les dernières traces d'ammoniaque qui auraient pu n'être pas retenues en B. — C. Ampoule à robinet par où l'on introduit au fur et à mesure des besoins le liquide (toluène ou alcool méthylique) destiné à éviter la formation de mousse. — E. Flacon laveur contenant de l'acide sulfurique concentré dans lequel l'air est expurgé des traces d'ammoniaque répandues dans l'atmosphère — D et D. Tubes de verre bourrés d'ouate sèche.

Folin recommande de faire arriver l'air à très grande vitesse, ce qui représente un double avantage : avec un courant d'air rapide, la mousse se brise bien et n'est pas persistante ; de plus, l'analyse peut être rapidement terminée, en moins de deux heures, quand il s'agit d'une urine, dit Folin. Pour cela, il emploie, soit une pompe soufflante, soit une soufflerie, soit une forte trompe.

Je ne réussis lors de mes premiers essais par aucun des

moyens dont je disposais à obtenir un courant d'air assez violent pour entraîner en deux heures une quantité d'ammoniaque équivalente à celle que contiennent en moyenne 25 cc. d'urine humaine (environ 25 mgr.). Je dus me résigner à aspirer l'air au moyen d'une trompe à grand débit, fixée sur un gros robinet à eau et à ne pouvoir achever une analyse en moins de six ou huit heures. Qu'un dosage se fasse en deux heures ou en huit heures, c'est là un détail qui ne s'adresse qu'à la patience du chimiste, mais ne saurait entacher de la moindre erreur les résultats. Il serait puéril, en effet, de redouter ici une altération de l'urée ou des autres substances azotées. La richesse saline du milieu, sa forte alcalinité et la présence de toluène s'opposent suffisamment, au moins pendant la durée de l'analyse, à tout développement microbien sensible.

Le titrage en retour de l'acide dans lequel on a recueilli l'ammoniaque s'effectue avec une liqueur alcaline (N/10 ou N/50). Pour sensibiliser le virage du mélange vert malachite-lacmoïde, que j'employais comme indicateur, il est bon de chasser préalablement $CO^2$ qui sature la liqueur acide par un léger chauffage au bain-marie.

Telle est dans ses détails la technique que j'ai suivie. Voyons maintenant les résultats qu'elle donne.

I. — J'ai indiqué plus haut qu'à défaut de disposer d'une source puissante d'aération, il est nécessaire, en raison de la faible volatilité du carbonate d'ammoniaque, de prolonger la durée de l'analyse beaucoup au-delà du temps assigné par Folin. Voici deux expériences qui le démontrent :

1° 5 mgr. d'ammoniaque (sous forme d'oxalate) ont été introduits dans l'éprouvette et l'appareil a été relié à une trompe ordinaire du laboratoire. Après deux heures, on a titré l'acide en excès et constaté qu'il n'avait absorbé que 0 mgr. 697 d'ammoniaque, soit à peine 14 0/0 de la quantité introduite ;

2° Même expérience que la précédente, mais cette fois, l'appareil est

relié à une trompe à grand débit. Après deux heures, après cinq heures, après sept heures, on titre l'acide et l'on trouve :

| | Ammoniaque recueillie | |
|---|---|---|
| | En cc. N/50 | En mgr. |
| Après deux heures . . . . | 4,25 | 1,44 |
| De la 2e à la 5e heure. . . . | 10.30 | 3,50 |
| De la 5e à la 7e heure. . . . | 0,00 | 0,00 |
| Total . . . | 14,55 | 4,94 |

Voici donc un dosage qui ne m'a donné un résultat très satisfaisant que parce que j'ai fait passer l'air pendant un temps triple de celui qu'indique Folin. Il est vrai que je ne disposais pas, comme cet auteur, d'un appareil débitant 500 ou 600 litres à l'heure.

Je crois qu'il est indispensable également de ne considérer une analyse comme terminée qu'après s'être assuré, comme dans l'expérience précédente, que le courant d'air maintenu pendant une heure ou deux après la fin supposée du dosage n'entraîne plus d'ammoniaque dans une nouvelle solution d'acide titré. C'est du moins une précaution que j'ai prise dans tous les essais suivants

Voici deux expériences qui témoignent de la précision de la méthode quand on observe ces conditions. Dans l'éprouvette, j'ai introduit 10 mgr d'ammoniaque (sous forme d'oxalate), fait passer de l'air dans l'appareil pendant huit heures et retrouvé dans l'acide titré, après ce temps, une quantité d'ammoniaque équivalente à 29 cc. 3 d'une solution N/50, soit en poids 9 mgr. 96.

Le lendemain, j'introduisais dans l'éprouvette, avec du carbonate de sodium et du sel marin, le liquide de la titration précédente contenant les 9 mmgr. 96 d'ammoniaque entraînés la veille. Je fis passer l'air pendant six heures. Pour la titration en retour des 50 cc. d'acide N/50, il me fallut employer 20 cc. 8 de NaOH N/50. La quantité d'ammoniaque passée dans l'acide était donc de $50 - 20,8 = 29$ cc. 2 N/50, soit en poids 9 mmgr. 92.

II. — Deux mélanges composés d'urée, d'acide urique, d'acide hippurique, de créatinine, de glycocolle et d'asparagine dissous dans 100 cc. d'eau distillée n'ont pas dégagé la moindre trace d'ammoniaque après 10 et 15 heures d'aération.

III. — Dans deux mélanges contenant les mêmes substances, on a introduit des quantités d'ammoniaque respectivement égales à 25 mgr. 5 mgr. et 0 mgr. 5. On a retrouvé 24 mgr. 65, 5 mgr. 01 et 0 mgr. 49.

Pour conclure, dans ces trois séries d'analyses, les résultats ont été uniformément excellents.

J'ai pu faire avec cette méthode quelques déterminations d'ammoniaque urinaire. L'opération m'a toujours semblé facile ; à la condition de renouveler de temps à autre la provision de toluène et de ne pas trop ralentir le débit de l'air, le liquide mousse peu et le chimiste n'est pas tenu à une surveillance continuelle.

Il n'en va pas de même quand il s'agit du sang ; dans ce cas, il serait imprudent de ne pas surveiller attentivement l'analyse. J'ai fait deux dosages d'ammoniaque dans le sang et n'ai pu quitter un instant les appareils. Peut-être là encore aurais-je eu bénéfice à utiliser un courant d'air plus rapide.

---

## Méthode de Ronchèse

La méthode imaginée par M. Ronchèse est très différente de celles que nous venons d'étudier et n'est pas basée comme elles sur le déplacement de l'ammoniaque, par les alcalis ou leurs carbonates.

M. Ronchèse en a trouvé le principe dans les travaux de M. Délépine (1) et de MM. Cambier et Brochet (2), qui ont montré que, lorsqu'on introduit de l'aldéhyde formique dans la solution d'un sel ammoniacal, la formaldéhyde s'empare de l'ammoniaque pour donner naissance à une base nouvelle, l'hexaméthylènetétramine, tandis que l'acide primitivement combiné à l'ammoniaque est mis en liberté. Cette réaction se passe selon l'équation suivante :

$$4RNH^4 + 6CH^2O = (CH^2)^6N^4, 4RH + 6H^2O.$$

(R représente un radical acide quelconque).

1. Delépine. Amines et amides dérivés des aldéhydes (*Thèse doct. ès sciences*, Paris, 1898).

2. Cambier et Brochet. Action de l'aldéhyde formique sur les amines et sur leurs sels (*Bull. Soc. Chim.*, t. XIII, p. 392, 1895).

L'hexaméthylènetétramine est alcaline vis-à-vis de la plupart des indicateurs : le méthylorange, la cochenille, l'acide rosolique, la rézazurine, etc., mais elle est neutre vis-à-vis de la phénolphtaléine. En présence de cet indicateur, les acides primitivement combinés à l'ammoniaque se comportent comme s'ils étaient libres et pour retrouver la neutralité à la phénolphtaléine, il faut ajouter à la solution une quantité de soude précisément équivalente à celle de l'ammoniaque déplacée.

S'étant assuré qu'à la condition d'employer un excès d'aldéhyde formique, la formation d'hexaméthylèneamine est quantitative, M. Ronchèse (1) a appliqué cette réaction au dosage de l'ammoniaque urinaire. Voici comment il indique d'opérer :

*Technique opératoire.* — Dans un verre à expérience, on mesure exactement 10 cc. d'urine auxquels on ajoute 100 cc. environ d'eau distillée privée de $CO^2$ par une récente ébullition. L'urine étant acide à la phénolphtaléine, après avoir versé quelques gouttes de cet indicateur, on neutralise le liquide avec de la soude décinormale jusqu'à obtention de la teinte rose pâle. On ajoute alors 20 cc. de formol commercial (à 40 % d'aldéhyde) préalablement additionné de son volume d'eau et neutralisé par la soude en présence de phénolphtaléine. La teinte rosée du liquide disparaît et, pour la ramener, il faut verser $n$ cc. de soude N/10. Lors de la neutralisation apparente de l'urine, le premier virage de la phénolphtaléine étant un peu retardé par la présence des sels ammoniacaux et proportionnellement à leur quantité, M. Ronchèse a établi qu'à raison de cela il faut augmenter $n$ d'une correction égale à 1/30 de sa valeur (2). La formule :

$$(n + \frac{n}{30}) \times 0{,}17$$

1. Ronchèse. Nouveau procédé de dosage de l'ammoniaque (*Bull. Soc. Chim.*, série 4, t. 1, p. 900, 1907) et Méthodes de dosage de quelques composés azotés (*Thèse Doct. en pharmacie*, Paris, 1908).

2. Ronchèse à ce propos écrit ce qui suit (*Thèse*, p. 18) :

« On peut considérer deux cas, celui où le sel ammoniacal est en solution « neutre et celui où il se trouve en solution acide.

« La solution étant neutre...., chaque centimètre cube de soude après

exprime en grammes la quantité d'ammoniaque contenue dans un litre d'urine essayée.

Pour le dosage de l'ammoniaque dans le sang, il est nécessaire d'éliminer d'abord les albuminoïdes et M. Ronchèse conseille la technique suivante :

« Mettre dans une capsule tarée :

20 gr. de sang;
2 gr. de chlorure de sodium;
100 cc. d'eau;
IV gouttes d'acide acétique.

« Porter à 90°, laisser refroidir et peser, retrancher le poids « de la capsule. On a ainsi un poids P de liquide représentant « 20 grammes de sang. Filtrer, recueillir et peser le liquide « filtré, soit $p$ son poids.

$$\frac{20 \times p}{P} = \text{N gr. (poids de sang sur lequel s'effectue le dosage).}$$

« addition de formol correspond à 0 gr. 0017 d'ammoniaque dans la prise « d'essai.

« Lorsqu'on a, au contraire, à doser un sel ammoniacal en solution acide. « il se présente une difficulté : avant d'effectuer l'addition de formol, il est « nécessaire de neutraliser la solution, mais on sait que les sels ammoniacaux agissent sur la phénolphtaléine en retardant l'apparition de la teinte « rose. On est donc amené à ajouter quelques gouttes supplémentaires de « soude, ce qui donne une légère erreur par défaut.

« Je me suis assuré que la quantité d'alcali qu'il faut verser en trop est « sensiblement proportionnelle à la quantité d'ammoniaque. Elle est d'environ 0 cc. 1 pour 3 cc. de soude titrée versée entre les deux neutralisations. Une fois le dosage terminé, il suffit d'ajouter cette quantité au chiffre de lecture. »

Je crois devoir compléter cette remarque. Les solutions aqueuses des sels ammoniacaux à acide fort (chlorure, sulfate, oxalate, etc.) sont acides vis-à-vis de la phtaléine. Cependant, quand on effectue le dosage de l'ammoniaque sur une telle solution (pour vérifier la méthode par exemple), il est inutile de neutraliser par la soude avant d'ajouter le formol. Dans ces conditions, chaque centimètre cube employé correspond (si l'on se sert d'une solution N/10) à gr. 0017 d'ammoniaque dans la prise d'essai. Si, neutralisant avant addition de formol, on augmente du 1/30e de sa valeur la quantité de liqueur alcaline dépensée après l'action de la formaldéhyde, on obtient des résultats moins satisfaisants.

« Additionner le liquide filtré de quelques gouttes de phénol-
« phtaléine. Verser de la soude à 4 % jusqu'à neutralisation
« presque complète du liquide. Achever la neutralisation avec
« de la soufle N/100.

« Ajouter 4 cc. de solution de formol au demi neutralisée
« (par de la soude N/100).

« Verser, à l'aide d'une burette de Mohr, de la soude N/100
« jusqu'à coloration rose faible persistante. Au nombre de
« centimètres cubes de soude N/100 versés après addition de
« formol, on ajoute 0 cc. 1 pour 3 cc. (correction).

« Soit $x$ le nombre obtenu

$$x \times 0 \text{ gr. } 00017 = AzH^3 \text{ dans N gr. de sang.}$$

« La même technique peut s'appliquer au sérum sanguin (1).

I. — M. Ronchèse a consigné dans le tableau suivant les résultats de quelques déterminations qu'il a faites sur une solution de chlorure d'ammonium contenant 2 gr. 55 d'ammoniaque par litre (d'après un dosage par la méthode de Mohr).

| Nombre de cc. de la prise d'essai | Quantité d'ammoniaque contenue dans la prise d'essai | Nombre de cc. de soude N/10 versés | Ammoniaque trouvée | Résultats rapportés au litre |
|---|---|---|---|---|
| cc. | gr. | cc. | gr. | gr. |
| 2 | 0,00512 | 3 | 0,00510 | 2,550 |
| 2 | 0,00512 | 3 | 0,00510 | 2,550 |
| 5 | 0,01280 | 7,5 | 0,01275 | 2,550 |
| 7 | 0,01792 | 10,45 | 0,01776 | 2,537 |
| 10 | 0,02561 | 15 | 0,02550 | 2,550 |
| 10 | 0,02561 | 15 | 0,02550 | 2,550 |

Dans cinq essais sur six, Ronchèse a donc retrouvé le chiffre théorique ; les résultats de mes analyses, sans être aussi parfaits, n'en sont pas moins satisfaisants eux aussi. Voici ceux que j'ai obtenus avec une solution de chlorure d'ammonium

1. Ce texte est extrait de la thèse de M. Ronchèse, p. 29.

contenant 10 gr. 793 de ce sel, soit 3 gr. 429 d'ammoniaque par litre :

| Nombre de cc de la prise d'essai (1) | Quantité d'ammoniaque contenue dans la prise d'essai | Nombre de cc. de soude N/10 versés | Ammoniaque trouvée | Résultats rapportés au litre |
|---|---|---|---|---|
| cc. | gr. | cc. | gr. | gr. |
| 2 | 0,00686 | 3,95 | 0,00671 | 3,357 |
| 5 | 0,01714 | 10,05 | 0,01708 | 3,416 |
| 10 | 0,03429 | 20,0 | 0,03400 | 3,400 |
| 10 | 0,03429 | 19,9 | 0,03383 | 3,383 |
| 20 | 0,06858 | 40,1 | 0,06817 | 3,408 |

Les suivants ont été obtenus avec une solution d'oxalate d'ammonium contenant 4 gr. 1765 de ce sel, soit 1 gr. d'ammoniaque par litre.

| Nombre de cc. de la prise d'essai | Quantité d'ammoniaque contenue dans la prise d'essai | Nombre de cc. de soude versés | Ammoniaque trouvée | Résultats rapportés au litre |
|---|---|---|---|---|
| cc. | gr. | cc. | gr. | cc. |
| 2 | 0,00200 | 11,85 N/100 | 0,00201 | 1,005 |
| 2 | 0,00200 | 11,95 N/100 | 0,00203 | 1,015 |
| 5 | 0,00500 | 2,9 N/10 | 0,00493 | 0,986 |
| 10 | 0,01000 | 5,85 N/10 | 0,00994 | 0,994 |
| 10 | 0,01000 | 5,9 N/10 | 0,01003 | 1,003 |

Voici trois essais faits sur la solution d'oxalate diluée au dixième (1 litre contient 0 gr. 100 d'ammoniaque).

| Nombre de cc. de la prise d'essai | Quantité d'ammoniaque contenue dans la prise d'essai | Nombre de cc. de soude N/100 versés | Ammoniaque retrouvée | Résultats rapportés au litre |
|---|---|---|---|---|
| cc. | gr. | cc. | gr. | gr. |
| 5 | 0,000500 | 3,3 | 0,000561 | 0,1122 |
| 5 | 0,000500 | 3,2 | 0,000544 | 0,1088 |
| 5 | 0,000500 | 3,2 | 0,000544 | 0,1088 |

Les chiffres de mes deux premiers tableaux sont, en général, assez satisfaisants. Ceux du dernier tableau sont moins bons.

1. Dans toutes ces expériences et les suivantes, la prise d'essai a été diluée dans environ 100 cc. d'eau distillée, récemment bouillie.

Ils sont tous trop élevés, ce qui tient certainement à la difficulté d'apprécier à deux ou trois gouttes près l'apparition du virage dans des solutions très diluées.

Les essais suivants ont été faits sur des solutions d'oxalate d'ammoniaque franchement acidulées par quelques centimètres cubes (en général 5 cc.) de $SO^4H^2$ N/10 ou de solution N/10 de monophosphate de potassium.

| Quantité d'ammoniaque contenue dans la prise d'essai | Nombre de cc. de soude versés après addition de formol | Ammoniaque retrouvée | |
|---|---|---|---|
| | | d'après la lecture directe | d'après la lecture corrigée (1) |
| gr. | cc. | gr. | gr. |
| 0,02000 | 11,30 N/10 | 0,01921 | 0,01985 |
| 0,01000 | 5,55 N/10 | 0,00943 | 0,00975 |
| 0,01000 | 5,5 N/10 | 0,00935 | 0,00966 |
| 0,00500 | 2,75 N/10 | 0,00467 | 0,00483 |
| 0,00500 | 2,75 N/10 | 0,00467 | 0,00483 |
| 0,00050 | 2,85 N/100 | 0,000484 | 0,000500 |
| 0,00050 | 2,80 N/100 | 0,000476 | 0,000491 |
| 0,00050 | 2,90 N/100 | 0,000493 | 0,000509 |

Les chiffres de ce tableau justifient l'opportunité de la correction proposée par M. Ronchèse, pour le dosage des sels ammoniacaux en solution franchement acide.

II. — Ronchèse a reconnu que l'urée, l'acide urique, la créatine, la créatinine et l'acide hippurique ajoutés à des sels ammoniacaux n'exercent aucune influence sur les résultats de la méthode au formol. C'est ce dont je me suis également assuré.

Par contre, il est deux classes de composés naturels, les sels d'amines primaires et secondaires, d'une part, et les aminoacides, d'autre part, qui se comportent vis-à-vis de la formaldéhyde à peu près comme les sels ammoniacaux et dont la présence peut, par conséquent, fausser les résultats.

En ce qui concerne les sels d'amines primaires, on savait

1. $n + \frac{n}{30}$.

déjà, par les travaux de MM. Cambier et Brochet (1) qu'ils réagissent avec le formol exactement comme les sels ammoniacaux ; M. Ronchèse a vu que les sels de diméthylamine exercent une action égale à celle des 4/5 environ de l'ammoniaque correspondante et que ceux de triméthylamine n'ont qu'une influence à peu près nulle. En réalité, l'urine et le sang ne contiennent jamais que des quantités infiniment petites de ces corps ; l'erreur qu'on peut commettre en les dosant comme ammoniaque est donc, à de rarissimes exceptions près, tout à fait négligeable. Et d'ailleurs, ainsi que le fait remarquer M. Ronchèse, cette cause d'erreur est commune à tous les autres procédés de dosage de l'ammoniaque.

Quant aux acides aminés, on sait qu'antérieurement au travail de Ronchèse, Sœrensen (2) avait proposé de les doser dans les produits de digestion des albuminoïdes par le procédé même que Ronchèse a utilisé pour le dosage de l'ammoniaque. Le procédé de Sœrensen repose sur ce fait découvert par v. Hugo Schiff (3), que les acides aminés (neutres vis-à-vis des indicateurs colorés, à cause de la coexistence dans leur molécule du groupement basique $-NH^2$ et du groupement acide $-COOH$) donnent avec le formol une combinaison méthylénique, qui, masquant la fonction basique, laisse la fonction acide agir seule sur la phénolphtaléine, ce qui permet un titrage acidimétrique, autrement impossible. Le schéma de la réaction :

$$\begin{array}{l} -R-CH-COOH \\ \quad\quad | \\ \quad\quad NH^2 \end{array} + HCHO = \begin{array}{l} -R-CH-COOH \\ \quad\quad | \\ \quad\quad N \\ \quad\quad || \\ \quad\quad CH \end{array} + H^2O$$

est superposable, on le voit, à celui qui représente l'action de l'aldéhyde formique sur les sels ammoniacaux.

1. Cambier et Brochet (*loc. cit.*), p. 403 et *C. R. Ac. des Sc.*, t. CXX, p. 449, 1895).

2. Soerensen. Enzymstudien (*C. R. du Lab. de Carlsberg*, 1907).

3. V. Hugo Schiff. Ueber methylenasparagine (*Ann d. Chem.*, t. CCCX, p. 25) et Trennung von Amin und Saürefunktion in Lösungen von Aminosaüren mittelst Formaldehyd (*ibid.*, t. CCCXIX, p. 59 et t. CCCXXV, p. 348).

Par conséquent, quand après addition de formol dans un mélange de sels ammoniacaux et d'acides aminés, on verse une liqueur alcaline pour ramener la solution à la neutralité, on sature à la fois les acides primitivement combinés à l'ammoniaque et les acides aminés sans qu'il soit possible de savoir ainsi ce qui revient aux uns ou aux autres.

Or, l'urine contient plus que des traces d'acides aminés. M. Ronchèse a lui-même constaté qu'après avoir chassé l'ammoniaque au bain-marie ou à l'étuve en présence de magnésie, le résidu fixe de l'urine redissous dans l'eau développe par l'action du formol une légère acidité due aux acides aminés, correspondant suivant les cas à 2-4 % de l'ammoniaque totale apparamment dosée. A ce propos, M. Ronchèse écrit (1) : « Au cours « du dosage de l'ammoniaque urinaire par le formol, les amino- « acides influeront donc sur les résultats. Mais leur présence « dans l'urine est assez faible pour que ces résultats conservent « une exactitude suffisante. » Ceci, selon moi, mérite quelques réserves. S'il est vrai, comme j'ai pu m'en assurer, que les acides aminés n'augmentent *en moyenne* que de 2 à 4 % les résultats du dosage de l'ammoniaque par la méthode au formol, il est des cas où l'erreur par excès due à la présence de ces corps peut atteindre et même dépasser 10 pour cent (2). Voici un exemple : dans un cas d'intoxication chloroformique, j'ai trouvé pour la même urine 2 gr. 314 d'ammoniaque par litre avec la méthode de Folin (que je tiens pour une méthode très précise) et 2 gr. 635 avec la méthode de Ronchèse. La différence entre les deux résultats est de plus de 12 % et correspond, à n'en pas douter, aux acides aminés. Un tel exemple (et j'en pourrais citer d'autres) démontre nettement que les *amino-acides peuvent parfois se trouver dans l'urine en quantité assez grande*

1. Ronchèse, *loc. cit.*, p. 33.

2. Dans une communication préliminaire à la section de Lyon de la Société chimique (*Bull. Soc. Chim.*, 4e série, t. V, p. 130, 1909), MM. L. Hugounenq et A. Morel ont attiré l'attention sur la part due aux acides aminés dans le dosage de l'ammoniaque urinaire par le procédé au formol.

*pour que les résultats du dosage de l'ammoniaque par la méthode au formol soient notablement erronés.*

Ces cas sont rares, je l'admets, et le plus généralement l'erreur par excès reste inférieure à 4 pour 100. Je n'hésiterais pas cependant à donner la préférence, *pour le dosage très précis de l'ammoniaqae*, à la méthode de Folin dont les résultats, nous l'avons vu plus haut, ne sont pas influencés par la présence des acides aminés ou des autres composés azotés de l'urine.

Ces réserves étant faites, il faut reconnaître que, telle quelle *la méthode de* Ronchèse *est bien la seule capable de conduire, après quelques minutes d'une manipulation très simple, soit à un dosage approché de l'ammoniaque, soit à une détermination assez précise de la somme « azote ammoniacal + azote des acides aminés »* (1).

Il y aurait d'ailleurs, suivant M. Ronchèse, un moyen d'obtenir, par la méthode au formol même, un dosage « tout à fait exact » de l'ammoniaque. Si « pour des recherches particulièrement délicates », on désirait atteindre ce but, on y parviendrait, selon lui, en retranchant du résultat obtenu sur l'urine elle-même le résultat du dosage fait en présence de formol sur le résidu aminé fixe. Pour obtenir ce dernier, on évapore pendant trois heures au bain-marie 10 cc. d'urine additionnés de 0 gr. 5 de magnésie, on reprend par l'eau, on neutralise exactement en présence de phtaléine et on termine, après addition de formol neutre, par un titrage acidimétrique.

Il se peut, quoique cela ne soit pas absolument prouvé, que par cette modification le dosage de l'ammoniaque gagne un peu de précision ; ce qui, par contre, est certain, c'est que la méthode perd ainsi ses plus appréciables qualités, la facilité et la rapidité d'exécution qui avec sa précision relative la placent au rang des meilleures méthodes d'urologie clinique.

1. Les résultats satisfaisants des essais de contrôle de M. Ronchèse et les miens sur des sels ammoniacaux, d'une part ; ceux non moins satisfaisants qu'obtint Sorensen (*loc. cit.*) avec les acides aminés, d'autre part, légitiment cette conclusion.

## CHAPITRE II

### LES MÉTHODES DE DOSAGE DE L'URÉE

Les méthodes de dosage de l'urée peuvent être réparties dans deux groupes bien distincts :

*A*) Le premier groupe comprend les méthodes dont le principe réside dans la mesure des produits gazeux ($CO^2$,N) qui prennent naissance quand on traite une solution d'urée par un composé oxydant.

*B*) Le second groupe comprend les méthodes dont le principe consiste dans la transformation hydrolytique de l'urée en ammoniaque et le titrage acidimétrique de celle-ci.

### *A. — PREMIER GROUPE*

Sous l'influence de certains sels oxydants, le nitrate mercurique, les hypobromites et les hypochlorites alcalins, l'urée se décompose en azote, anhydride carbonique et eau :

$$NH^2—OC—NH^2 + 3O = CO^2 + 2H^2O + 2N$$

Recueillir et mesurer l'acide carbonique ou l'azote produits dans cette réaction, tel est le principe des méthodes dites gazométriques qui constituent ce premier groupe.

On s'accorde à reconnaître que les méthodes « gazométriques » de dosage de l'urée sont entachées de deux graves causes d'erreur.

1° La décomposition de l'urée par les agents oxydants, suivant la formule indiquée plus haut, n'est pas intégrale. Hufner a montré que dans les conditions habituelles, l'urée ne dégage à l'état gazeux que les 92 centièmes de son azote. L'addition de glucose préconisée par certains auteurs rapproche le dégagement du chiffre théorique sans jamais l'atteindre cependant.

2° Les sels ammoniacaux, l'acide urique, les bases puriques, la créatinine, etc. qui accompagnent l'urée dans les liquides physiologiques donnent tous, avec des rendements très inégaux, il est vrai, les mêmes produits de décomposition que l'urée (azote, anhydride carbonique et eau) sous l'influence des sels oxydants. Pour éviter l'erreur par excès qui résulte de ce fait, on a proposé de traiter préalablement le liquide à analyser par un réactif qui précipiterait les corps azotés autres que l'urée. Tous les réactifs (chlorure de baryum, sous-acétate de plomb) essayés dans ce but ont été reconnus insuffisants ; l'acide phosphotungstique lui-même, l'un des agents de « défécation » le plus récemment préconisés, n'a pas eu une meilleure fortune que ses prédécesseurs. On a reconnu, en effet, qu'il joint à l'inconvénient déjà important de ne pas éliminer totalement l'ammoniaque celui plus grave de précipiter partiellement l'urée.

Bref, c'est avec raison que le procès des méthodes gazométriques a si souvent été fait et il serait inutile de le recommencer ici si deux auteurs, M. Ronchèse et M. J.-E. Florence (de Montpellier), n'avaient, tout récemment encore, tenté de les réhabiliter.

### Méthode de Ronchèse

M. Ronchèse (1) pose en principe :

1° Que dans le dosage gazométrique de l'urine déféquée au

1. Ronchèse. *Thèse*, Paris, pp. 43-49.

sous-acétate de plomb, l'erreur est presque entièrement due aux sels ammoniacaux et que la détermination préalable de l'ammoniaque urinaire permet d'éviter cette erreur.

2° Que l'erreur due à la décomposition incomplète de l'urée par l'hypobromite de soude peut être évitée si, au lieu de calculer l'urée d'après le volume absolu d'azote dégagé « on compare simplement ce volume d'azote avec celui fourni dans les mêmes conditions par une solution d'urée pure ».

Ces considérations ont amené M. Ronchèse à adopter une technique nouvelle.

*Technique opératoire.* — « 10 cc. d'urine sont additionnés de « 10 cc. du réactif ci-dessous :

| | |
|---|---|
| Sous-acétate de plomb liquide . . | 100 cc. |
| Eau distillée. . . . . | 150 cc. |

« On agite et on filtre ; on a ainsi de l'urine diluée au demi. « Avec cette urine diluée, on opère un dosage gazométrique en « comparant le volume d'azote dégagé avec celui fourni par un « volume deux fois moindre d'une solution d'urée pure à 2 °/₀. « Si l'urine contient du sucre, on additionne la prise d'essai « de la solution type d'urée de 1 cc. de solution de glucose « à 5 °/₀.

« On pratique ensuite le dosage de l'ammoniaque urinaire « suivant la technique de la méthode au formol et le poids « d'ammoniaque contenue dans un litre d'urine est multiplié « par 1,764 (1). On retranche le nombre obtenu du nombre de « grammes d'urée par litre indiqué par le dosage gazométri- « que. La différence donne le poids d'urée contenue dans un « litre d'urine. »

Bien qu'il eût reconnu que la défécation au sous-acétate de plomb n'élimine complètement ni l'acide urique, ni la créatinine et que ces corps dégagent une partie de leur azote par

1. Ce nombre est le coefficient qui permet d'évaluer en urée une quantité donnée d'ammoniaque.

l'action de l'hypobromite de soude, M. Ronchèse a obtenu par cette méthode de merveilleux résultats très voisins de ceux que fournit un procédé moins pratique sans doute, mais généralement accepté comme exact, le procédé Folin.

Voici, par exemple, des dosages d'urée exécutés comparativement sur six urines par M. Ronchèse :

| Procédé employé | I | II | III | IV | V | VI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Procédé de Ronchèse. | 12,64 (1) | 18,46 | 12,71 | 24,46 | 20,00 | 14,45 |
| Procédé de Folin . . | 12,54 | 18,53 | 12,89 | 24,42 | 20,04 | 14,51 |

Jamais, pour ma part, je n'ai pu observer une telle concordance entre les deux procédés. J'ai fait de nombreuses déterminations comparatives et, très régulièrement, la méthode de Ronchèse m'a donné des chiffres trop élevés.

Voici, parmi plusieurs autres, trois exemples très typiques à cet égard :

| Procédé employé | I | II | III |
|---|---|---|---|
| Procédé de Ronchèse . . . | 18,50 | 12,28 | 10,82 |
| Procédé de Folin . . . . | 17,35 | 10,92 | 9.34 |
| | 17,28 | 11,10 | » |

Je me refuse à accepter, d'après cela, que « l'on obtient des « résultats absolument comparables à ceux fournis par la « méthode précise de Folin » en pratiquant le dosage gazométrique de l'urée suivant les données de M. Ronchèse.

J'admets volontiers que pour un dosage approximatif de l'urée, la méthode de Ronchèse doive donner des résultats beaucoup plus approchés que ceux que donne la méthode gazométrique directe; cela ne suffit pas à lui laisser prendre rang parmi les méthodes précises.

---

1. Les chiffres expriment en grammes l'urée par litre d'urine.

## Méthode de M. J.-E. Florence (de Montpellier)

Sous le titre : *Dosages précis, par gazométrie, de l'urée et de l'ammoniaque urinaires*, M. Florence (de Montpellier) a décrit un procédé partiellement inspiré du précédent.

Il faut reconnaître que la modification essentielle que M. Florence a apportée à la méthode de Ronchèse a parmi d'autres particularités celle d'être au moins d'une surprenante originalité : elle consiste, en effet, à supprimer le dosage direct de l'ammoniaque, tout en en permettant « un dosage précis ».

Après la défécation de l'urine par le sous-acétate de plomb, dit M. Florence, ce que l'urine contient encore de substances azotées gênantes pour la détermination gazométrique exacte de l'urée, ce sont surtout les sels ammoniacaux. « J'ai constaté, « écrit-il (2), que le sous-acétate de plomb en excès, provenant « de la défécation des urines, déplace en totalité les sels ammo- « niacaux au bain-marie bouillant et au bout de 70 minutes. « Fait extrêmement important : ce déplacement ne s'accom- « pagne pas, pendant ce laps de temps (comme cela se produit « régulièrement avec les bases alcalines et alcalino-terreuses) « de destruction d'urée. Pour plus d'exactitude, je dois ajouter « que le déplacement des sels ammoniacaux est complet dès « la soixantième minute, et que la décomposition de l'urée ne « commence guère que vers la quatre-vingtième minute ».

Là-dessus, M. Florence décrit une technique fort simple, comme il le dit lui-même, technique qui consiste à ajouter à 10 cc. d'urine un demi-volume de solution officinale de sous-acétate de plomb, à filtrer, laver le filtre, réunir filtrat et eaux de lavage dans une capsule qu'on place pendant 70 minutes sur un bain-marie bouillant, laisser refroidir, puis compléter le volume du liquide à 100 cc., dont on traite enfin une partie ali-

1. Florence. *C. R. Ac. des Sc.*, t. CXLVIII, pp. 943-946, 1909.
2. *Ibid.*, p. 945

quote par l'hypobromite de soude dans une éprouvette gazométrique.

« J'ai à peine besoin d'ajouter, écrit en terminant M. Florence, qu'un dosage gazométrique effectué sur un échantillon « d'urine simplement déféqué, donnera par différence avec le « chiffre d'urée trouvé la teneur en ammoniaque dudit échan- « tillon. »

J'ai peine à croire, et sur ce point je présume que d'autres chimistes penseront comme moi, j'ai peine à croire *qu'à chaud, à la température du bain-marie bouillant*, il puisse se rencontrer des conditions d'alcalinité telles que l'ammoniaque soit mise en liberté de ses sels et éliminée sans que l'urée soit décomposée en même temps. Ce qui, du moins, m'étonne le plus, c'est que l'urée attende complaisamment pendant 80 minutes le départ de l'ammoniaque avant de se transformer.

Je bornerai à ces quelques points ma critique, mais j'avoue n'avoir pas été tenté de reprendre une *méthode précise de dosage de durée et de l'ammoniaque* présentent *a priori* déjà, aussi peu de garanties.

*
* *

Je crois que l'on ne doit voir dans l'heureuse concordance des résultats de M. Ronchèse et de M. Florence avec ceux des méthodes dites exactes qu'une coïncidence toute fortuite due à des compensations d'erreurs. Ni l'une ni l'autre des deux méthodes nouvelles que nous venons de décrire ne me semble devoir justifier un retour d'opinion en faveur des méthodes gazométriques (1).

1. Cette partie de mon travail était achevée et complètement rédigée déjà quand parut une note de MM. Desgrez et Feuillé (*C. R. Ac. des Sc.*, t. CLIII, p. 1007, 1911) sur une méthode perfectionnée de dosage gazométrique de l'urée. Cette méthode doit évidemment être exclue de ma critique ; je ne l'ai pas étudiée mais je n'hésite pas, étant donnée la compétence toute spéciale de M. Desgrez en matière d'urologie, à la croire aussi parfaite que l'indiquent ses auteurs.

## *B. — DEUXIÈME GROUPE*

Tandis que les méthodes du groupe précédent donnent avec rapidité des résultats grossièrement approchés, celles que nous allons examiner ici sacrifient moins à la rapidité et à la facilité d'exécution, mais prétendent avec plus de raison au titre de méthodes précises.

Nous les décrirons suivant l'ordre chronologique de leur publication.

### Méthode de Mœrner et Sjœqvist

Nous avons vu plus haut que quelques auteurs avaient tenté de débarrasser l'urine des corps azotés organiques autres que l'urée en les précipitant par les sels de baryum ou de plomb. L'expérience a montré qu'en milieu aqueux cette élimination est incomplète (1). Mœrner et Sjœqvist (2) proposèrent, pour cette raison, d'effectuer la précipitation barytique en milieu éthéro-alcoolique, l'urée et les sels ammoniacaux devant, suivant ces auteurs, rester seuls dissous dans ces conditions.

*Technique opératoire.* — A 5 cc. d'urine exactement mesurés et introduits dans un matras de 150 cc. de capacité, on ajoute 5 cc. de solution barytique et 100 cc. de mélange alcool-éther (3). Après avoir agité une ou deux fois, on bouche solidement le ballon et on laisse reposer pendant douze ou quinze heures. Après ce temps, on filtre (à la trompe si l'on veut), on lave le précipité à plusieurs reprises avec en tout 50 cc. de mélange alcool-éther. Filtrat et liquide de lavage du précipité sont réunis, additionnés d'une pincée de MgO et soumis à la distillation

1. C'est là que réside la grande cause d'erreur du procédé de Ronchèse.
2. Moerner et Sjoeqvist (*Skand. Arch. f. Physiol.*, t. II, p. 465, 1891.)
3. La solution barytique s'obtient en ajoutant 5 0/0 d'hydrate de baryte cristallisé à une solution saturée de $BaCl^2$.

dans le vide à une température qui ne doit pas dépasser 40-50° C. Cette opération poursuit le double but de chasser l'ammoniaque des sels ammoniacaux et de concentrer le liquide. Quand celui-ci a été ramené à un faible volume, 10-15 cc., on pratique sur lui un dosage d'azote suivant la méthode de Kjeldhal.

Le procédé de Mœrner et Sjœqvist a longtemps été considéré comme un procédé de choix, « comme un de ceux qui peuvent servir à contrôler les autres ».

Les justes critiques formulées par Salaskin et Zaleski (1) ne tardèrent pas à diminuer son prestige. Au cours d'un travail sur la composition de l'urine de divers animaux, Salaskin et Zaleski avaient été amenés à doser, par la méthode de Mœrner et Sjœqvist, l'urée dans l'urine du buffle. Dans le résidu de la distillation du liquide éthéro-alcoolique, ils constatèrent la présence de petits cristaux qu'ils réussirent à caractériser. C'étaient des cristaux d'acide hippurique que l'urine de buffle contient en quantité particulièrement abondante.

A la suite de cette remarque, Salaskin et Zaleski firent quelques expériences qui confirmèrent qu'en effet la défécation barytique, même en milieu éthéro-alcoolique, ne précipite pas l'acide hippurique dont l'azote vient par conséquent augmenter l'azote uréique dans le procédé de Mœrner et Sjœqvist.

L'erreur qui en résulte est énorme s'il s'agit de l'urine d'un grand herbivore, le buffle ou le bœuf (2), par exemple ; Salaskin et Zaleski prétendent qu'elle est encore assez sensible quand il s'agit de l'urine humaine.

Il ne faudrait pas cependant s'exagérer l'importance de cette erreur et jeter un complet discrédit sur une méthode qui a marqué un progrès et rendu de nombreux services en urologie. En effet, la quantité d'acide hippurique éliminée par l'homme variant, suivant les régimes, de 0 gr. 5 à 1 gr. 2 par litre d'urine, l'erreur que peut faire commettre la méthode de Mœr-

1. Salaskin et Zaleski (*Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, t. XXVIII, p. 71, 1899).

2. Ces animaux éliminent jusqu'à 150 grammes d'acide hippurique par 24 heures.

NER et SJOEQVIST, en calculant en urée l'azote de l'acide hippurique, se chiffre par un excès d'urée compris entre 8 et 15 centigrammes par litre. Or, qu'un sujet en expérience élimine 20 gr. ou 20 gr. 15 d'urée par litre, c'est là une différence incapable d'ouvrir le champ à des interprétations discordantes ou de faire varier bien sensiblement les coefficients que l'on cherche à établir.

A vrai dire enfin, la méthode de MOERNER et SJOEQVIST n'est pas appréciablement moins exacte que la plupart de celles qui se sont substituées à elle dans la pratique.

---

### Méthode de Salaskin et Zaleski

Tandis que l'urée fixe très facilement les éléments de l'eau pour se transformer en carbonate d'ammoniaque, il faut, pour produire de l'ammoniaque aux dépens du groupement = NH de l'acide hippurique, avoir recours à des moyens puissants d'hydrolyse (chauffage à haute température avec des acides concentrés, par exemple). C'est cette différence de résistance à l'hydrolyse qu'ont mise à profit SALASKIN et ZALESKI pour c rriger le procédé de MOERNER et SJOEQVIST.

*Technique opératoire.* — Jusque et y compris la distillation dans le vide en présence de magnésie, on suit la méthode de MOERNER et SJOEQVIST. Après concentration, le liquide résiduel est additionné de 6 cc. d'acide chlorhydrique concentré (D = 1,12). On transvase dans une fiole jaugée de 50 cc., on rince à plusieurs reprises le ballon avec de l'eau distillée et l'on amène ainsi jusqu'au trait de jauge le volume du liquide. On filtre, on prélève 25 cc. du filtrat, on les introduit dans un tube qu'on scelle à la lampe puisqu'on chauffe pendant trois heures à 130-140° dans l'autoclave.

Après refroidissement du tube, on l'ouvre. Le liquide et les eaux de lavage du tube sont versés dans le ballon d'un appareil

d'Aubin, on ajoute 2 grammes de magnésie puis on porte à l'ébullition. L'ammoniaque qui distille est recueillie dans de l'acide titré dont on détermine finalement l'excès.

Salaskin et Zaleski ont acquis la conviction, par des essais répétés, que l'acide hippurique reste inattaqué par ce traitement. Sallerin (1) qui a repris l'étude de quelques méthodes de dosage de l'urée a constaté qu'on obtenait avec celle de Salaskin et Zaleski des résultats très constants. Voici par exemple les résultats de quelques dosages parallèles exécutés d'après cette méthode :

| I | II | III | IV |
|---|---|---|---|
| 25,50 | 22,20 | 13,10 | 27,30 |
| 25,20 | 22,40 | 13,10 | 27,15 |

Sallerin fait encore remarquer que les résultats sont toujours moins élevés que ceux que fournit le procédé de Mœrner et Sjœqvist, et il est bien d'avis aussi que l'acide hippurique ne produit pas d'ammoniaque dans les conditions de ce dosage. Voici donc une méthode apparemment parfaite, au point de vue théorique du moins. Malheureusement, elle n'est pas pratique et c'est là ce qui a fait renoncer plus d'un chimiste à l'adopter. Ici, en effet, aux complications déjà grandes du procédé de Mœrner et Sjœqvist (filtrations, transvasements multiples, distillation dans le vide) s'ajoutent les très sérieux inconvénients du tube scellé (casse du tube pendant le chauffage, projections et pertes de liquide à l'ouverture du tube, etc.).

---

1. Sallerin. Sur le dosage de l'urée et la détermination du rapport azoturique. *Thèse* pour le doctorat de l'Université. Lille, 1902.

### Méthode de Braunstein

Ayant reconnu à son tour le bien-fondé des critiques formulées contre la méthode de Mœrner et Sjœqvist, Braunstein (1) proposa une modification qui a sur celle que préconisèrent Salaskin et Zaleski l'énorme avantage de ne pas nécessiter l'emploi du tube scellé.

*Technique opératoire.* — Braunstein qui conserve, lui aussi, les premiers temps de la méthode de Mœrner et Sjœqvist (défécation par la solution barytique et distillation dans le vide en présence de MgO du liquide séparé par filtration) mélange, dans une fiole conique, le résidu de la distillation (10 à 15 cc.) avec 10 gr. d'acide phosphorique cristallisé, puis il chauffe dans une étuve pendant 4 heures 1/2 à 140-150° C. Après refroidissement, le mélange repris par l'eau (250 à 300 cc.) est alcalinisé par NaOH en léger excès ; l'ammoniaque déplacée est entraînée par ébullition et recueillie dans de l'acide titré.

Là encore, il n'y a pas de production d'ammoniaque aux dépens de l'acide hippurique.

Sallerin (2) qui a vérifié cette méthode a reconnu qu'il est nécessaire, pour avoir une hydrolyse complète de l'urée, de chauffer le mélange pendant un temps plus long et à une température un peu supérieure à celle indiquée par Braunstein. Suivant cet auteur, le mélange doit être maintenu pendant au moins 7 heures dans une étuve chauffée à 150-155° C.

Ayant opéré dans ces conditions, Sallerin n'hésite pas à conclure que la méthode de Braunstein fournit d'excellents résultats, très voisins, sinon identiques à ceux que donne le procédé de Salaskin et Zaleski.

1. Braunstein. Ueber die Harnstoffbestimmung im Harne (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXI, p. 381 ; 1901).

2. Sallerin. *Loc. cit.*, p. 22 et *Bull. Soc. Chim.*, 3e série, t. XXVII, p. 623 ; 1902.

Voici des chiffres extraits du mémoire de Sallerin ; ils se rapportent à deux urines dans lesquelles l'urée a été dosée comparativement par les deux procédés :

| | Urée par litre | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Procédé Salaskin et Zaleski | | Procédé Braunstein modifié | |
| | gr. | gr. | gr. | gr. |
| Urine I . . . . | 13,10 | 13,10 | 13,10 | 13,05 |
| Urine II . . . . | 27,30 | 27,15 | 27,10 | 27,40 |

Dans une série d'analyses faites sur des urines artificielles composées d'un mélange d'urée, d'acide urique, de créatine, de créatinine, de xanthine, de guanine, d'acide hippurique et de chlorure d'ammonium, Sallerin a retrouvé l'urée introduite avec une erreur moyenne inférieure à 1 pour cent.

On ne peut exiger mieux et l'on conçoit que Sallerin ait adopté avec empressement une méthode aussi précise.

Remarquons cependant qu'elle partage avec les précédentes, dont elle procède, l'inconvénient d'exiger un temps fort long et de nombreuses opérations pour chaque dosage.

---

### Méthode de Folin

La méthode de Folin (1), venue après celle de Braunstein, supprime la défécation barytique et la concentration subséquente de l'extrait éthéro-alcoolique, qui sont les fastidieux préliminaires du dosage de l'urée dans les méthodes que nous venons de décrire. C'est, sans séparation préalable, sur l'urine elle-même, que Folin effectue l'hydrolyse de l'urée dans des conditions qui n'attaquent pas les autres composés azotés.

Folin réalise cette hydrolyse élective en mélangeant l'urine légèrement acidulée avec du chlorure de magnésium, puis en

1. Folin. Eine neue Methode zur Bestimmung der Harnstoffe in Harne (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXII, p. 504, 1901.)

chauffant le mélange jusqu'au point d'ébullition (160°) du chlorure de magnésium fondu.

Le dosage se termine par une distillation d'ammoniaque à l'appareil d'Aubin et un titrage acidimétrique, du résultat duquel on soustrait l'ammoniaque urinaire préformée qu'on a déterminée d'autre part par l'un des procédés indiqués plus haut.

*Technique opératoire.* — Dans une fiole conique d'Erlenmeyer de 250 cc. de capacité, on introduit 3 cc. d'urine, 20 gr. de chlorure de magnésium cristallisé, puis 3 cc. d'acide chlorhydrique concentré. On ferme la fiole au moyen d'un bouchon de caoutchouc traversé par un tube de verre de 20 cm. de long et de 8-10 mm. de large. Ce tube qui sert de réfrigérant est taillé en biseau à sa partie inférieure. On chauffe à feu nu ou au bain de sable, assez vivement en commençant, jusqu'à ce que les gouttes d'eau condensées dans le réfrigérant produisent, en tombant dans la masse en fusion, un léger sifflement très caractéristique. Dès ce moment, on baisse le feu et on maintient une lente ébullition du liquide pendant encore 45 minutes. De temps à autre, il faut s'assurer que le liquide conserve sa réaction acide en faisant couler par le réfrigérant une ou deux gouttes d'un indicateur coloré (orangé III, rouge d'alizarine) ; et même, pour prévenir l'apparition de la réaction alcaline, il est prudent d'ajouter toutes les 10 minutes, toujours par le réfrigérant, une goutte de HCl concentré. L'alcalinité de la masse en fusion doit être évitée à tout prix ; elle révèle ou détermine, en effet, la perte d'une partie de l'ammoniaque produite par l'hydrolyse de l'urée (1).

1. Le liquide peut devenir alcalin de deux façons :

1° Il peut y avoir insuffisance de HCl et le carbonate d'ammoniaque formé par l'hydrolyse n'étant plus décomposé en $NH^4Cl$ et $CO^2$ donne au liquide sa réaction : perte possible d'ammoniaque.

2° Le chlorure de magnésium fondu est décomposé en MgO et HCl (volatil). La magnésie produite dans cette réaction décompose les sels ammoniacaux avec mise en liberté d'ammoniaque : perte certaine d'ammoniaque.

La masse en fusion est ensuite transvasée dans un ballon d'un litre, et par lavages successifs de la fiole d'Erlenmeyer, on amène avec de l'eau distillée le volume du liquide à environ 500 ou 600 cc. On ajoute alors 7 ou 8 cc. de lessive de soude à 20 % (1); la magnésie mise ainsi en liberté décompose les sels ammoniacaux et il ne reste plus qu'à relier le ballon à l'appareil d'Aubin, à chauffer et à recueillir l'ammoniaque dégagée dans 20 ou 30 cc. d'acide sulfurique N/4 placés dans un verre à pied de 500 cc. avec 1 ou 2 gouttes d'alizarine sulfoconjuguée. Les flocons de magnésie précipitée par la soude nuisent au dégagement rapide de l'ammoniaque ; à cause de cela, on devra poursuivre la distillation pendant 1 heure 1/2 ou 2 heures, en recueillant 300 à 400 cc. de liquide ; parfois, il faut pour que le distillat ne contienne plus d'ammoniaque, distiller jusqu'à ce que le contenu du ballon prenne l'aspect d'une bouillie épaisse (2). Il ne faut, en tout cas, jamais arrêter

1. Il faut avoir soin de vérifier toujours la lessive de soude au point de vue de sa pureté. Quelque paradoxal que cela puisse paraître, les lessives de soude du commerce dites purifiées, contiennent presque toujours des sels ammoniacaux et même des ammoniaques organiques (méthylamines). Ces impuretés proviennent, très vraisemblablement, du bicarbonate d'ammoniaque (des eaux-vannes) utilisé dans la fabrication de la soude par le procédé de Solvay.

Pour obtenir une lessive exempte de ces composés gênants, je la préparais en projetant, par petits fragments, de la soude en plaque dans de l'eau chauffée à l'ébullition ; après dissolution de la totalité de ces fragments, je maintenais encore l'ébullition pendant environ 30 minutes.

2. M. de Saint-Martin (*C. R. Soc. de Biol.*, année 1905, t. I, p. 89) a proposé, pour éviter les difficultés de distillation inhérentes à la présence de MgO, de remplacer, pour la fusion, $MgCl^2$ par LiCl. De cette façon, quand on alcalinise par la soude, après fusion, on déplace l'ammoniaque par la lithine, qui est soluble, et l'on assure une distillation régulière, sans soubresauts et rapide.

J'ai essayé à plusieurs reprises d'utiliser ce procédé modifié. J'ai constaté que l'avantage qu'il procure en rendant la distillation de l'ammoniaque moins pénible est désagréablement compensé par l'inconvénient d'une fusion difficile. En opérant comme le conseille M. de Saint-Martin sur 5 cc. d'urine, 5 gr. de LiCl et X gouttes de HCl, dès que l'eau a été chassée par évaporation, il ne reste plus dans le matras qu'un minime volume de liquide que l'ébullition disperse en nombreuses projections sur les parois du

l'opération avant que plusieurs essais consécutifs (soit avec un indicateur coloré, soit avec le réactif de Nessler) aient fourni la preuve que le distillat a cessé d'entraîner de l'ammoniaque.

Pour titrer en retour l'acide contenu dans le verre à pied, on se sert de soude quart-normale.

Du résultat évalué en azote (1 cc. N/4 = 3,5 mgr. d'azote) il faut déduire l'azote de l'ammoniaque urinaire préformée, d'une part, et l'azote de l'ammoniaque contenue dans les 20 gr. du chlorure de magnésium employé. Le chlorure de magnésium du commerce contient presque toujours des sels ammoniacaux ; un dosage à blanc fait sur 20 gr. de $MgCl^2$ renseignera sur ce point (1).

Ces déductions faites, le résultat sera exprimé soit en azote uréique, soit en urée (azote uréique $\times$ 2,1428 = urée).

Folin qui n'a publié sa méthode qu'après l'avoir soumise à un contrôle très sévère, a démontré :

1° qu'elle assure l'hydrolyse complète de l'urée ;

2° que ni l'acide urique, ni la créatinine, ni l'acide hippurique ne fournissent d'ammoniaque dans les conditions du dosage ;

3° que sa méthode, bien plus simple que les autres, au point de vue technique, est aussi bonne, quand aux résultats, que celle de Braunstein, même avec les perfectionnements que Sallerin a apportés à cette dernière.

Sallerin (2) lui-même, a souscrit à ces conclusions en faisant cependant quelques réserves au sujet de la créatinine. Il n'est pas exact, suivant cet auteur, que la créatinine résiste totalement à l'hydrolyse. En traitant par le procédé de Folin des solutions de créatinine, Sallerin a observé, en effet, une transformation

récipient. Il devient dès lors très difficile de contrôler par le thermomètre la température du résidu, d'éviter la surchauffe et la décomposition du chlorure de lithium.

1. Cet essai devra évidemment être répété sur chaque nouvel échantillon de $MgCl^2$ qu'on sera appelé à utiliser.

2. Sallerin, *loc. cit.*

partielle, très irrégulière d'ailleurs, en ammoniaque. Voici les résultats que lui ont fournis 6 expériences sur ce point :

| Numéros des essais | I | II | III | IV | V | VI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Créatinine transformée en ammoniaque . . | 10,75 | 2,61 | 16 21 | 4 34 | 6,45 | 2,61 |

Néanmoins, Sallerin a reconnu que la méthode de Braunstein corrigée par lui et celle de Folin donnaient des résultats pratiquement identiques. Voici pour 3 urines, analysées comparativement par les deux méthodes, les chiffres qu'il a obtenus :

| | Urée par litre | | |
|---|---|---|---|
| | Urines n° 1 | n° 2 | n° 3 |
| | gr. | gr. | gr. |
| D'après la méthode de Folin . . . . | 19,41 | 28,25 | 23,08 |
| | 19,41 | 28,47 | 23,08 |
| | 19,31 | 28,48 | 23,08 |
| | 19,31 | 28,47 | 23,08 |
| D'après la méthode de Braunstein . . | 19,20 | 28,35 | 23,20 |
| | 19,12 | 28,41 | 23,10 |

Et Sallerin, malgré son enthousiasme pour la méthode de Braunstein, n'hésite pas à conclure, à la suite de ces essais : « Le procédé Folin donne à peu près les mêmes résultats que celui de Braunstein, tout en étant plus rapide et plus commode. Ce procédé se prête donc très bien aux recherches de physiologie exigeant des dosages précis de l'urée ».

Vers la même époque où Sallerin émettait un jugement aussi favorable sur la méthode de Folin, celle-ci était vivement prise à partie par deux auteurs allemands, Arnold et Mentzel (1). Ces auteurs prétendaient démontrer que l'hydrolyse de l'urée était incomplète, qu'en opérant sur des solutions d'urée pure, ils trouvaient des chiffres trop faibles de 2, 3 et même 4 % et

1. Arnold et Mentzel. Die quantitative Bestimmung des Harnstoffs nach Folin (*Zeitschr. f. physiol Chem.*, t. XXXVI, p. 48, 1902).

que la concordance apparente de la méthode de Folin avec les autres méthodes tenait à une compensation d'erreur, la créatinine étant partiellement hydrolysée au cours de la fusion avec $MgCl^2$.

A cette attaque, Folin répondit par des expériences complémentaires exposées dans deux nouveaux mémoires. Dans une première note (1), Folin insista sur la nécessité de chauffer le mélange d'urée (ou d'urine) avec $MgCl^2$ pendant au moins 45 minutes. Depuis, en opérant il est vrai sur des proportions un peu plus fortes (5 cc. d'urine, 5 cc. de HCl et 20 gr. de $MgCl^2$), Folin (2) a même conseillé incidemment, au cours d'un travail de chimie physiologique, de réserver une bonne heure à la fusion. Dans ces conditions, il est faux, affirma-t-il, que la moindre quantité d'urée échappe à la transformation en sel d'ammoniaque. Dans l'autre note (3), Folin reprenant ses essais antérieurs, renouvela ses premières affirmations, à savoir que jamais les solutions pures de créatinine ou d'acide urique ne produisent d'ammoniaque, tant au cours de la fusion avec $MgCl^2$, qu'au cours de la distillation avec MgO.

Dans un travail récent, Wolf et Osterberg (4) ont, avec de nombreuses expériences à l'appui, confirmé les conclusions de Folin.

Mais le travail critique le plus minutieux qui ait été publié sur cette méthode est, sans contredit, celui de Moerner (5). Ce savant se montre très partisan du procédé Folin dont il reconnaît la suffisante exactitude et la facilité d'exécution. Il pense, toutefois, que pour une analyse très délicate, il y aurait avantage à combiner les deux méthodes, celle qu'il a décrite avec Sjoeqvist et celle de Folin : il entend par là que la fusion avec $MgCl^2$ devrait être faite sur le résidu de la distillation du liquide

1. Folin (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XXXVI, p. 333, 1902).
2. Folin (*The american Journ. of. Physiol.*, t. XIII, p. 45, 1905).
3. Folin (*Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, t. XXXVII, p. 548, 1903).
4. Wolf et Osterberg. Le dosage de l'urée dans l'urine (*Amer. Chemical Journal*, t. XXXI, p. 421, 1909).
5. Moerner (*Skand. Arch. f. Physiol.*, t. XIV, p. 297, 1903).

éthéro-alcoolique qu'on obtient par son procédé après la défécation barytique. Folin (1) ne reconnaît pas l'utilité de cette technique ; la conclusion de Mœrner lui semble d'autant moins décisive que Mœrner pour doser l'ammoniaque préformée qu'on doit déduire du résultat de la distillation finale, a employé une méthode qui ne lui inspire qu'une médiocre confiance : celle de Schlœsing.

Ce qui reste bien acquis depuis le travail de Mœrner, et cela Folin l'admet, c'est que la combinaison des deux méthodes s'impose chaque fois que l'urine à analyser contient du sucre ; sans cette défécation préalable qui élimine le glucose on s'expose, en n'employant que la méthode de Folin, à provoquer pendant la fusion, des combinaisons entre le sucre et l'urée, combinaisons très stables, difficiles à hydrolyser, du type des uréides étudiées par Schoorl (2).

Pour me faire une opinion personnelle sur la valeur de la méthode de Folin, j'ai fait quelques expériences que je résumerai brièvement.

1° Trois déterminations faites sur une solution d'urée pure à 20 gr. par litre m'ont donné les chiffres suivants :

| | I | II | III |
|---|---|---|---|
| | mgr. | mgr. | mgr. |
| Urée contenue dans la prise d'essai . | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Urée retrouvée par le dosage . . . | 9,90 | 9,93 | 10,10 |
| Résultats rapportés au litre . . . | 19,80 gr. | 19,86 gr. | 20,20 |

Sur ce premier point, mes résultats concordent avec ceux de Folin et de Sallerin : l'*urée est totalement hydrolysée et les résultats sur une solution d'urée pure sont pleinement satisfaisants.*

2° Des essais répétés que j'ai faits sur des solutions de glycocolle, d'acide urique et d'acide hippurique m'ont convaincu que : le *glycocolle* (*ni sans doute d'autres acides aminés*), *l'acide*

1. Folin (*The Amer. Journ. of. Physiol.*, t. XIII, p. 46, 1905).
2. Schoorl (*Chemisches Centralblatt*, t. XXIV, p. 1079, 1903).

*urique et l'acide hippurique ne produisent pas d'ammoniaque* par le traitement de Folin.

3° Le point sur lequel Folin a été critiqué par plusieurs auteurs, je veux parler de la décomposition de la créatine au cours de la fusion, a particulièrement sollicité mon attention. En employant une solution de créatinine à 4 gr. par litre (0 gr. 2 dans 50 cc.), c'est-à-dire une solution environ cinq fois plus concentrée en créatinine que l'urine humaine ; en faisant varier les temps de fusion de 40 à 80 minutes ; en employant pour les titrages acidimétriques des liqueurs déci-normales ; *je n'ai dans aucun des quatre essais que j'ai faits, retrouvé après distillation d'autre ammoniaque (à 0 cc. 2 N/10 près) que celle qui provenait du chlorure de magnésium employé.*

Folin, dans une de ses réponses à ceux qui avaient attaqué sa méthode, a vivement insisté sur l'importance d'employer pour ces opérations de contrôle des solutions de créatinine pure ; je suis assez tenté d'attribuer, avec lui, à l'impureté des solutions, les divergences entre ses résultats, les miens et ceux de ses contradicteurs.

4° Quant à la constance des résultats, elle ne saurait être mise en doute. Chaque fois que sur une même urine j'ai exécuté des dosages en double, j'ai obtenu des chiffres toujours très voisins. Je rappellerai, à ce propos, sans m'encombrer d'autres exemples, deux analyses que j'ai déjà mentionnées plus haut (1) :

| | Urée par litre | |
|---|---|---|
| | I | II |
| | gr. | gr. |
| Premier dosage. . . . . | 17,35 | 10,92 |
| Deuxième dosage . . . . . | 17,28 | 11,10 |

Parmi les autres composés de l'urine que ceux qui ont été étudiés ici, en existe-t-il qui dégagent de l'ammoniaque au cours de l'hydrolyse de l'urée ? C'est une question à laquelle on ne

1. Voir page 121.

saurait répondre avec certitude. Cependant, à en juger par la concordance des analyses exécutées comparativement par Folin, par Sallerin et d'autres auteurs sur des urines traitées par la méthode de Folin et par la méthode de Braunstein (l'hydrolyse de l'urée étant précédée dans celle-ci de la défécation barytique) cela paraît peu vraisemblable. Cette concordance des résultats fait également douter qu'il y ait quelque intérêt — réserves faites pour les urines sucrées — à utiliser la combinaison de méthodes proposée par Mœrner.

En résumé, la méthode de Folin permet de doser l'urée avec toute la précision désirable dans les recherches de physiologie et sa relative simplicité de technique en fait la plus recommandable des méthodes dites exactes.

---

### *DOSAGE DE L'URÉE DANS LE SANG*

Toutes les méthodes citées dans le second groupe, mais exclusivement celles-là, peuvent servir à la détermination de l'urée dans le sang.

Voici comment il convient d'opérer : dans un verre à expérience de 500 cc. de capacité contenant 200-300 cc. d'alcool à 90°, on verse doucement en un mince filet, et en agitant constamment avec une baguette de verre, 100 grammes du sang à analyser. On laisse macérer pendant une ou deux heures, en agitant de temps à autre, puis l'on décante et filtre la solution alcoolique. Le résidu resté dans le verre et sur le filtre est à nouveau mélangé avec 200-300 cc. d'alcool fort et on laisse macérer pendant quelques heures, en agitant de temps en temps. On filtre (1), la liqueur alcoolique est ajoutée au filtrat précédent et l'on évapore le tout à basse température, dans le vide. Sur le résidu de la distillation, on peut, soit faire directe-

1. Le mieux est de se servir, pour la filtration, d'une toile fine et d'exprimer à travers le linge, le précipité, à la fin de l'opération.

ment une fusion avec $MgCl^2$ (10 gr.) et HCl (0 cc. 5), soit procéder à une défécation barytique en milieu éthéro-alcoolique et terminer dans ce cas l'analyse par l'une des trois méthodes : Mœrner et Sjœqvist, Salaskin et Zaleski, ou Braunstein.

---

**En résumé**, *la critique théorique et expérimentale que je viens de faire des différentes méthodes de dosage de l'ammoniaque et de l'urée nous amène à ces conclusions* :

*a*) **Dosage de l'ammoniaque** :

1° *La méthode de* Folin (*par entraînement*) *est celle qui donne les résultats les plus précis pour le dosage de l'ammoniaque dans les liquides organiques.*

2° *La méthode de* Ronchèse *donne en plus de l'azote ammoniacal la majeure partie de l'azote des acides aminés.*

3° *Pour doser l'ammoniaque dans les pulpes d'organes, on doit employer la méthode de* Nencki *et* Zaleski.

*b*) **Dosage de l'urée** :

1° *Les méthodes gazométriques ne peuvent être utilisées pour des recherches physiologiques précises.*

2° *Dans le groupe des méthodes dites exactes, on doit donner la préférence à la méthode de* Folin (*hydrolyse par le chlorure de magnésium fondu*).

---

# TROISIÈME PARTIE

## ÉTUDE EXPERIMENTALE ET CRITIQUE D'UN NOUVEAU COEFFICIENT URINAIRE

## L'EXCRÉTION DE L'AMMONIAQUE ET DE L'URÉE. — EXPLORATION DE LA FONCTION URÉOGÉNIQUE. — UN NOUVEAU COEFFICIENT URINAIRE.

Théoriquement, toute l'ammoniaque produite au sein des tissus devrait être transformée en urée ; mais nous savons que les choses ne se passent pas ainsi et que l'urine normale contient toujours une certaine quantité d'ammoniaque. Celle-ci témoigne de l'imperfection d'une fonction extrêmement importante, la fonction uréogénique dont les altérations peuvent fournir au clinicien de très précieuses indications.

Jusqu'ici, on s'est contenté, pour mesurer la perfection des échanges, la perfection de l'uréogénèse, de déterminer par deux dosages (celui de l'urée et celui de l'azote total) la part qui revient à l'azote uréique dans 100 parties d'azote total. Le rapport $\frac{\text{N de l'urée}}{\text{N total}}$ ainsi obtenu est désigné sous le nom de *rapport ou de coefficient azoturique*. Les recherches les plus précises, c'est-à-dire exécutées à l'aide des meilleures méthodes, ont établi que chez l'homme sain soumis au régime mixte, environ 82 % de l'azote urinaire se trouvent à l'état d'urée. Quant aux 18 % de l'azote total qui ne sont pas excrétés sous la forme urée, ils sont distribués dans des combinaisons nombreuses, les unes connues, les autres non identifiées encore. Parmi les combinaisons connues, se rangent l'ammoniaque, la créatinine, l'acide urique, l'acide hippurique, les acides ami-

nés, les acides oxyprotéiques, etc. Les combinaisons azotées non identifiées sont globalement désignées sous le nom « d'indosé urinaire » et le groupe de ces substances entraîne, à lui seul, plus du tiers de l'azote non-uréique, soit environ un quinzième de l'azote total de l'urine humaine normale (1).

Un abaissement sensible du coefficient azoturique, au-dessous de 75, par exemple, est considéré comme l'indice d'une nutrition anormale. Toutefois, ce rapport est totalement impuissant à révéler ni la nature, ni le mécanisme de la perturbation des échanges. En particulier, à propos de l'intégrité ou de l'altération de la fonction uréogénique, quelque paradoxal et révolutionnaire que cela puisse paraître, le coefficient azoturique considéré isolément est dépourvu de signification précise. On peut, en effet, enregistrer l'abaissement de ce coefficient jusqu'à des valeurs très faibles, inférieures même à 70, coïncidant avec une uréogénèse normale ; car la part de l'urée dans l'azote total peut diminuer, non seulement du fait que les précurseurs de l'urée auront été excrétés sans avoir subi les transformations normales, mais encore du fait que des corps azotés non uréogènes comme la créatine, la créatinine, l'acide hippurique, etc., auront été éliminés en quantité anormalement abondante.

C'est en raison de l'insuffisance du coefficient azoturique pour l'exploration de la fonction uréogénique que M. Arthus (2), puis

1. G. Donzé et E. Lambling. Sur la grandeur du « non dosé » organique de l'urine normale (*Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, t. V, pp. 525 et 1061 ; 1903).

2. Arthus. *Précis de Chimie physiologique*, 5e édit., 1 vol., Masson à Paris, édit. 1908.

Dans une note, en bas de page (p. 396 de la 5e édit. et p. 365 de la 6e édit.), M. Arthus a proposé le nouveau coefficient en ces termes :

« La connaissance du coefficient azoturique a pris depuis quelques années « une importance considérable au point de vue de l'établissement des insuf- « fisances hépatiques. Il ne nous semble pas cependant que cette détermina- « tion soit la plus importante parmi celles entre lesquelles on avait le choix. « L'insuffisance hépatique réagissant surtout sur la valeur relative de l'urée « et de l'ammoniaque, il nous semble qu'il eût été préférable de déterminer

M. Maillard (1), ont proposé de le remplacer par un autre qui, ne comportant lui aussi que deux dosages, celui de l'ammoniaque et celui de l'urée, serait fourni par la formule :

$$\frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote ammoniacal} + \text{azote d'urée}}$$

et exprimerait la proportion de ce qui, dans 100 parties d'azote transformable en urée, n'a pas été transformé en urée.

M. Maillard a exposé avec tant de clarté les raisons théoriques qui l'ont conduit à proposer ce coefficient et les avantages qu'on pourrait tirer de son adoption, que je ne saurais mieux faire que de reproduire son texte :

« Il semble intéressant, écrit M. Maillard (2), d'attirer l'at-
« tention sur un coefficient urinaire qui mériterait d'être utilisé
« dans les études pathologiques, où il pourrait, je crois, rem-
« placer dans certains cas le rapport azoturique lui-même. Je
« veux parler du rapport entre l'azote des composés ammonia-

« le rapport $\frac{\text{azote d'urée}}{\text{azote d'urée} + \text{azote d'HN}^3}$ ou le rapport complémentaire
« $\frac{\text{azote d'HN}^3}{\text{azote d'urée} + \text{azote d'HN}^3}$. Cette détermination peut d'ailleurs se faire
« avec deux analyses (1° ammoniaque d'urée + ammoniaque préformée ;
« 2° ammoniaque préformée) supprimant l'analyse de l'azote total. Elle per-
« mettrait, en outre, de supprimer les calculs complémentaires, car les deux
« rapports ci-dessus indiqués pourraient être remplacés par les rapports
« égaux $\frac{\text{ammoniaque d'urée}}{\text{ammoniaque totale}}$ et $\frac{\text{ammoniaque préformée}}{\text{ammoniaque totale}}$. Il ne resterait
« plus qu'à leur trouver un nom convenablement choisi pour assurer leur
« fortune ».

C'est à ces quelques lignes que s'est bornée l'indication de M. Arthus.

1. L.-C. Maillard. Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore (2e mémoire, *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, t. II, p. 205 et suiv., 1909). Dans ce mémoire publié quelques mois après l'apparition du *Précis de Chimie* dont nous avons extrait la note précédente, M. Maillard déclare n'avoir connu la remarque de M. Arthus que pendant l'impression de son travail. C'est donc indépendamment de M. Arthus que M. Maillard a proposé le nouveau coefficient (V. la note en bas de page dans l'article de L.-C. Maillard, p. 207).

2. L.-C. Maillard, *loc. cit.*

« caux et la somme de l'azote ammoniacal et uréique, c'est-à-
« dire le rapport entre l'azote qui *est resté* ammoniacal et celui
« qui *a été* ammoniacal, dans l'hypothèse où l'on admet que
« l'urée provient essentiellement de la déshydratation du car-
« bonate d'ammonium.

« Loin de moi la pensée de nier la possibilité d'une produc-
« tion d'urée par hydrolyse des groupements guadiniques de
« l'arginine, de la créatine, etc., ou de méconnaître la portée
« des travaux de Kossel et Dakin sur l'arginase du foie. Cepen-
« dant le fait incontesté de la surproduction d'urée après l'in-
« gestion d'acides aminés ou de sels d'ammonium, comme le
« lactate, le carbamate ou simplement le carbonate, prouve
« qu'il suffit du carbonate d'ammonium pour former l'urée par
« déshydratation directe.

« Si donc il reste possible qu'une partie de l'urée doive son
« origine à un phénomène d'*hydratation* portant sur les guani-
« dines (l'urée musculaire dériverait-elle de la créatine, par
« exemple ?), on peut néanmoins concevoir la formation de la
« majeure partie de l'urée comme un phénomène de *déshy-*
« *dratation* de siège hépatique surtout, d'après le schéma sui-
« vant qui satisfait aux notions actuelles sur la chimie des pro-
« téiques.

« Les molécules d'aminoacides alimentaires ne trouvant pas
« place dans la reconstitution des protéiques spécifiques, ou
« les molécules d'aminoacides libérées par la désassimilation
« de ces protéiques somatiques, commenceraient par perdre leur
« azote sous forme d'ammoniaque, par un processus d'*hydrogé-*
« *nation* ou d'*hydrolyse* aboutissant, suivant le cas, à un acide
« gras ou à un oxyacide :

$$R{-}\underset{\displaystyle AzH^2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + H.H = R{-}CH^2{-}COOH + AzH^3$$

« ou

$$R{-}\underset{\displaystyle AzH^2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + H.OH = R{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + AzH^3$$

« L'acide gras ou l'oxyacide subirait alors le sort commun de « ses congénères, la destruction oxydative, tandis que l'ammo- « niaque n'aurait qu'à se combiner à l'acide carbonique qui « imprègne l'organisme, et le carbonate d'ammonium résultant « à rencontrer un organe de *déshydratation*, la cellule hépati- « que par exemple, pour former l'urée (avec ou sans l'inter- « médiaire du carbamate).

« La fraction de l'azote, supposé primitivement ammoniacal, « qui a été transformée en urée, $\frac{\text{Az d'urée}}{\text{Az d'urée} + \text{Az ammoniacal}}$ four- « nit donc une mesure de l'activité globale de l'organisme *pour* « *l'ensemble de ces trois phénomènes* : séparation réductive ou « hydrolytique de l'ammoniaque, oxydation des acides gras, « déshydratation du carbonate d'ammonium. Mais comme une « même variation absolue devient plus frappante sur un petit « chiffre que sur un grand, je préfère noter la contre-partie, « c'est-à-dire la fraction de l'ammoniaque qui a échappé à la « transformation en urée, déterminant ainsi un *indice d'imper-* « *fection uréogénique*, $Iu = \frac{\text{Az ammoniacal}}{\text{Az d'urée} + \text{Az ammoniacal}}$... Il res- « tera à déterminer les limites des variations physiologiques « possibles de ce coefficient, dont l'étude pourrait avoir un « véritable intérêt pathologique, en ce qui concerne le chimisme « hépatique en particulier.

« On connaît depuis longtemps l'influence de la formation « des acides minéraux ou organiques sur la sécrétion de l'am- « moniaque, et cette notion appelle l'attention sur l'une des « trois phases de l'uréogénèse que j'ai indiquées plus haut, la « la destruction oxydative des acides gras. Il est évident que « si cette destruction est imparfaite et laisse subsister des ter- « mes intermédiaires tels que les acides oxybutyrique, acétyl- « acétique, lactique, succinique, glyoxylique, oxalique, etc., ces « acides fixeront de l'ammoniaque qui ne pourra plus se trans- « former en carbonate, puis en urée. L'imperfection uréogéni- « que sera d'autant plus grande que ces acides seront plus « abondants ; elle pourrait même être proportionnelle à leur

« quantité (moléculaire) si les métaux étaient toujours, comme « chez les herbivores, en quantité suffisante pour saturer entiè- « rement les acides sulfurique et phosphorique.

« Chez les carnivores et chez l'homme, les métaux restent « souvent au-dessous de cette limite, mais sans s'en éloigner « beaucoup en général, de sorte que la détermination de l'*im- « perfection uréogénique* serait peut-être un excellent moyen « de mesurer la *dyscrasie acide* et les *tendances prédiabétiques* « de l'homme.

« Inversement, la contre-partie de ce rapport, c'est-à-dire le « rapport $\frac{\text{Az d'urée}}{\text{Az d'urée} + \text{Az ammoniacal}}$ deviendrait, si l'on néglige la « légère erreur provenant du défaut de saturation des acides « minéraux par les métaux, un *coefficient d'oxydation vraie*. « Ainsi reparaîtrait sous une forme rajeunie l'ancienne notion « du coefficient d'oxydation, sujette à des critiques sérieuses « lorsqu'elle s'appliquait au rapport azoturique considéré comme « mesurant l'oxydation des albumines. Le nouveau coefficient « véritable d'oxydation, déterminé comme je l'indique, échap- « perait à ces critiques, en ce sens qu'il mesurerait le pouvoir « d'oxydation de l'organisme, *non pas d'emblée sur les albumi- « nes, mais sur les acides gras* ou chaînons carbonés voisins « préalablement libérés.

« La substitution de l'*indice d'imperfection uréogénique* au « rapport azoturique aurait pour avantage de mettre mieux en « relief les variations de la fonction uréopoïétique bien isolée « des autres, en écartant l'azote hippurique, créatinique, puri- « que, oxyprotéique et urochromique, dont les relations avec « la fonction uréopoïétique sont sans doute moins directes ».

Tout ceci est dit avec tant de clarté que je ne conçois pas qu'on y pourrait ajouter quoi que ce fût. Je ne me permettrai qu'une très légère critique concernant le nom choisi par M. Maillard pour désigner son coefficient. S'il est vrai que les sels ammoniacaux soient les précurseurs les plus importants de l'urée, il n'est pas définitivement démontré que d'autres corps, les noyaux puriques par exemple, n'apportent pas, eux aussi,

leur contribution à l'uréogénèse ; en l'état actuel, la question impose des réserves et nous avons vu précédemment qu'il est également impossible d'accorder ou de refuser à ces composés la qualité de précurseurs de l'urée. Ne subsistât-il que ce doute, il semblerait un peu prématuré d'accaparer dès maintenant le terme d'imperfection uréogénique pour un coefficient dont les facteurs ne réuniraient pas toutes les formes d'azote transformable en urée. S'il était un jour prouvé qu'une part de l'azote purique se transforme normalement en urée dans l'organisme et que l'on reconnût la nécessité d'établir alors un vrai coefficient d'imperfection uréogénique comptant parmi ses facteurs l'azote urique non transformé, le coefficient de M. Maillard n'en mériterait pas moins d'être conservé, bien qu'on dût alors changer son nom. Le coefficient proposé par M. Maillard a, en effet, une signification bien précise que n'aurait aucun autre, mais il ne concerne qu'une variété, fort importante d'ailleurs, de l'imperfection uréogénique et sans doute pas l'imperfection uréogénique tout entière. Quand M. Maillard, qui l'a étudié sur dix sujets adultes soumis au régime mixte, écrit qu'il a trouvé 6,58 comme valeur moyenne de ce coefficient, cela signifie que 6,58 % de l'ammoniaque ont échappé à l'uréogénèse parce qu'ils sont restés combinés à des acides (minéraux et organiques) et donne une excellente mesure de l'acidose physiologique. Il serait donc préférable d'adopter pour ce coefficient un autre nom, et je proposerai qu'on le désigne soit du nom de l'auteur qui en a fait la première étude, ce serait alors le coefficient de Maillard, soit d'un nom qui exprimerait pour tous sa signification physiologique : coefficient d'acidose.

Le coefficient théorique, tel que l'a décrit M. Maillard, ne comprend pas davantage au nombre de ses facteurs l'azote éminemment uréogène des acides aminés ; cela constituerait une raison de plus pour lui refuser le nom trop général, selon moi, de coefficient d'imperfection uréogénique. Cependant, par une curieuse coïncidence, grâce à la méthode choisie par M. Maillard pour l'étude pratique de son rapport, l'azote aminé figure implicitement, confondu avec l'azote ammoniacal, dans les calculs. En

effet, M. Maillard (1) a utilisé pour la détermination de l'ammoniaque urinaire, la méthode au formol de Ronchèse, laquelle, outre l'azote vraiment ammoniacal, dose comme ammoniaque les groupements $NH^2$ des amino-acides (2). A l'époque, cependant très récente, où M. Maillard entreprit la série de ses analyses, on considérait la quantité d'acides aminés que contient l'urine normale comme tout à fait négligeable et c'est pour cela que M. Maillard n'a pas cru devoir corriger la désignation des facteurs de son coefficient. Dans son mémoire (3), M. Maillard a simplement fait remarquer que ses dosages d'ammoniaque étaient entachés, de ce fait, d'une erreur par excès variant de 2 à 4 %. Dans nombre de travaux parus depuis, on a appris que l'erreur par excès due aux acides aminés pouvait parfois dépasser de beaucoup l'erreur accusée par M. Maillard.

Je ne vois cependant, pour ma part, que des avantages à ce que le coefficient théorique soit remplacé par celui que M. Maillard a pratiquement étudié. Je proposerai seulement que pour dissiper toute équivoque, la formule soit corrigée par celle-ci (4) :

1. L.-C. Maillard. Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore (1er mémoire, *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, t. X, p. 985 ; 1908).

2. Voir IIe partie, chapitre I, p. 115 et suiv.

3. Maillard, *loc. cit.*, 1er mémoire, p. 996 et 2e mémoire, même recueil, t. X, p. 1029 (1908) où M. Maillard s'exprime ainsi au sujet de l'erreur inhérente à la méthode de dosage qu'il a employée :

« On a vu dans le mémoire précédent que toutes mes déterminations « d'ammoniaque ont été faites par le procédé au formol de A.-D. Ronchèse ; « et j'ai dit alors pourquoi ce procédé donnait des chiffres légèrement exa- « gérés, d'une proportion que l'auteur lui-même estime entre 2 et 4 0/0 de « leur valeur. Bien que j'aie soupçonné dès l'exécution de mes analyses, en « octobre 1907, l'opportunité d'une correction, sa grandeur n'a été déter- « minée par A.-D. Ronchèse que postérieurement (été 1908), ce qui explique « que je n'ai pu l'exécuter sur chacune de mes urines. »

4. J'avais déjà rédigé ce chapitre lorsque j'eus le plaisir de lire dans les comptes rendus de la Société de Biologie (bulletin du 22 décembre 1911, p. 652) une note de M. Maillard qui reconnaît aujourd'hui l'intérêt qui s'attache à introduire dans son coefficient l'azote aminé qu'il en retranchait autrefois. Je suis heureux aussi de constater que M Maillard propose main-

$$\frac{\text{Azote de } NH^3 + \text{Azote des acides aminés}}{\text{Azote d'urée} + \text{Az. de } NH^3 + \text{Az. des acides aminés}}$$

qui pourrait encore plus schématiquement s'écrire :

$$\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote d'urée} + \text{Azote formol.}}$$

Le nom de coefficient d'acidose ne convient pas moins à ce nouveau rapport. En effet, de même que chaque molécule d'ammoniaque urinaire traduit l'excrétion d'une molécule d'acide, chaque groupement $NH^2$ traduit de même la présence du groupe carboxylique d'un amino-acide devant figurer lui aussi au nombre des agents de l'acidose

M. Maillard a ébauché l'étude de son coefficient sur dix sujets adultes vigoureux. J'ai continué ces recherches sur quelques sujets sains et sur quelques malades, car il m'a semblé intéressant d'observer la fixité ou les variations de ce rapport pour établir dans quelle mesure il était susceptible de fournir un renseignement utile au clinicien

---

## TECHNIQUE ET MÉTHODES ADOPTÉES POUR CE TRAVAIL

Récolte des urines. — Tous les sujets, normaux ou malades, disposaient pour recueillir leurs urines d'un flacon de deux litres, à large ouverture, bouchant à l'émeri. La conservation de l'urine était assurée par l'introduction dans le flacon, avant toute addition d'urine, d'une quarantaine de grammes de fluorure de sodium pur. Cet antiseptique, surtout employé à cette dose, réussit à entraver, au moins pendant une trentaine d'heures — et ce temps suffisait pour mes expériences — le développement des microbes. Parfois, par surcroît de précautions, je fai-

tenant, comme moi, d'utiliser pratiquement la méthode au formol, sans correction, pour exprimer le numérateur du rapport.

sais répandre à la surface du liquide, après la première miction, une légère couche de xylol. Chaque sujet recevait la recommandation d'introduire exactement dans le flacon la totalité des urines des 24 heures,

Aussitôt que possible après leur arrivée au laboratoire, les urines étaient soumises à l'analyse.

Méthodes d'analyses. — J'ai adopté, pour la recherche du coefficient de L.-C. Maillard, les méthodes mêmes qu'avait employées cet auteur. Pour le dosage de « l'ammoniaque », j'ai utilisé la méthode au formol de Ronchèse. Je ferai remarquer à ce propos qu'il serait désirable que le terme impropre d' « azote ammoniacal » actuellement en usage pour désigner l'azote déterminé par cette méthode fût remplacé par celui plus approprié d'« azote titrable au formol. »

Pour le dosage de l'urée, j'ai employé la méthode de Folin. Ce choix semble à l'abri de toute critique. A l'exemple de M. Maillard (1), et suivant la plus récente technique de Folin lui-même (2), les dosages ont été effectués, non pas sur 3 cc. d'urine comme l'avait conseillé Folin dans ses premières publications, mais sur 5 cc., en faisant varier proportionnellement les quantités de $MgCl^2$ (35 gr.) et de HCl (5 cc.).

* * *

Mes recherches sont exposées dans deux chapitres : l'un réservé à l'étude du coefficient chez les individus normaux, l'autre à l'étude du coefficient chez les sujets pathologiques.

1. L.-C. Maillard, *loc. cit.*, p. 997.
2. O. Folin (*The americ. Journ. of Physiol.*, t. XIII, p. 43, 1905).

## CHAPITRE PREMIER

### LE COEFFICIENT CHEZ LES SUJETS NORMAUX

Je ne puis ouvrir ce chapitre sans me rappeler la dette de reconnaissance que j'ai contractée envers tous ceux, parents, amis, personnel de laboratoire qui ont bien voulu m'approvisionner du matériel le plus indispensable pour ces recherches. Je leur adresse à tous, globalement, l'expression de ma très sincère reconnaissance.

J'ai choisi parmi les personnes de mon entourage celles qui, avec la meilleure apparence de santé, n'étaient atteintes d'aucune affection organique. Ce sont les représentants de cette sélection qui constituent les « sujets normaux » de ce travail.

### *LE COEFFICIENT DANS LES DIVERS RÉGIMES ALIMENTAIRES*

Les constituants de l'urine, on le sait, varient, en valeur absolue et en valeur relative, avec les régimes alimentaires. Dans une première série de recherches, j'ai déterminé le coefficient de M. Maillard sur des sujets normaux soumis au régime le plus habituel des populations urbaines, le régime mixte. Quelques-uns de mes précieux auxiliaires ayant poussé la complaisance jusqu'à adopter, pour me servir, des régimes spéciaux et moins communs, j'ai pu suivre les variations du coefficient

quand, du régime mixte, on passe au régime végétarien et au régime lacté.

### A. — Régime mixte

Je n'ai pas cru devoir imposer à mes collaborateurs une diète étalon uniforme, comme il est de rigueur de le faire pour certaines recherches de physiologie. J'ai cru, au contraire, devoir me placer dans les conditions de la pratique courante, laissant chacun s'alimenter suivant son appétit et le caprice de ses menus, sous la seule réserve que ces menus continssent, au moins à l'un des repas, un plat de viande. On trouvera ci-dessous les particularités de régime indiquées à la suite des observations.

**Observation I.** — M. Ed. V., 30 ans, santé très robuste. Pas d'antécédents pathologiques. Poids : 94 kilos ; taille : 1 m. 83.

Régime habituel :

Petit déjeuner : thé et biscuits. Déjeuner : viande, légumes, fromage et dessert. Dîner : poisson ou œufs, légumes, fromage et dessert. Boisson : aux repas, vin coupé d'eau ; café après le repas de midi.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient (1) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 23 avril 1910. | 1.800 | 21,23 | 0,748 | 9,91 | 0,616 | 5,85 |
| 28 avril 1910. | 1.600 | 17,07 | 0,697 | 7,96 | 0,574 | 6,72 |
| 11 mai 1910. | 1.560 | 24,75 | 0,887 | 11,55 | 0,730 | 5,94 |
| 21 juil. 1910. | 1.850 | 21,03 | 0,748 | 9,81 | 0 616 | 5,90 |
| 28 mars 1911. | 2.100 | 15,18 | 0,578 | 7,08 | 0,476 | 6,29 |
| *Moyenne de cinq analyses* . . . . | | | | | | 6,14 |

1. Dans ce tableau et les suivants, $NH^3(F)$ signifie ammoniaque dosée par la méthode au formol, et N(F) azote de l'ammoniaque dosée par la méthode au formol. Il est sans doute superflu de rappeler ici que l'ammoniaque dosée par le formol comprend outre l'ammoniaque préformée le groupement $NH^2$ des amino-acides calculé en $NH^3$.

**Observation II.** — M. L., 28 ans. Pas d'autre maladie qu'une crise d'appendicite suivie d'opération en 1903.

Poids : 64 kilos ; taille 1 m. 68.

Régime habituel :

Petit déjeuner : chocolat. Viande, légumes, fromage et dessert aux deux autres repas.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr | gr. | |
| 19 mai 1910 . | 1.670 | 15,61 | 0,586 | 7,28 | 0,483 | 6,21 |
| 25 mai 1910 . | 1.575 | 12,27 | 0,442 | 5,72 | 0,364 | 5,97 |
| 18 juin 1910 . | 1.440 | 15,55 | 0,620 | 7,26 | 0,511 | 6,57 |
| 21 juin 1910 . | 1.850 | 12,13 | 0,391 | 5,66 | 0,322 | 5,38 |

*Moyenne de quatre analyses* . . . 6,03

---

**Observation III.** — Mme L.., 30 ans. A eu dans l'enfance la rougeole et la scarlatine et à 15 ans un érysipèle de la face. N'a jamais eu d'autre maladie.

Poids : 65 kilos ; taille 1 m. 62.

Régime habituel :

Petit déjeuner : café au lait ou chocolat avec pain et beurre. Déjeuner : viande, légumes, fromage et dessert. Dîner : potage, œufs, légumes et dessert. Café ou thé après les deux principaux repas.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 9 juin 1910. | 960 | 13,02 | 0,527 | 6,07 | 0,434 | 6,66 |
| 10 juil. 1910. | 1 230 | 13,74 | 0,586 | 6,41 | 4,483 | 7,00 |
| 21 mars 1911. | 1.050 | 17,23 | 0,646 | 8,04 | 0,532 | 6,20 |
| 22 mars 1911. | 1.100 | 15,72 | 0,612 | 7,33 | 0.504 | 6,42 |
| 25 mars 1911. | 1.100 | 15,21 | 0,561 | 7,09 | 0,462 | 6,11 |
| 27 mars 1911. | 1.320 | 16,41 | 0,731 | 7,66 | 0,602 | 7,28 |

*Moyenne de six analyses* . . . . 6,61

---

**Observation IV.** — M. J. L., 70 ans. Rougeole et varicelle vers l'âge de 10 ans ; typhoïde à 30 ans. Actuellement, santé très robuste. Homme très actif malgré son âge et ayant conservé un aspect très juvénile.

Poids : 72 kilos ; taille : 1 m. 70.

Régime habituel :

Viande et légumes aux deux repas.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 8 juillet 1910. | 1.200 | 21,77 | 0,918 | 10,16 | 0,756 | 6,92 |
| 19 juillet 1910. | 980 | 26,64 | 1,054 | 12,43 | 0,868 | 6,52 |
| 16 juillet 1910. | 1.000 | 28,41 | 0,986 | 13,26 | 0,812 | 5,77 |
| 17 juillet 1910. | 1.200 | 18,33 | 0,748 | 8,55 | 0,616 | 6,71 |
| *Moyenne de quatre analyses* . . . . | | | | | 6,48 | |

---

**Observation V.** — M. Mar., 29 ans. Rougeole, oreillons, scarlatine dans l'enfance; aucune autre maladie.

Poids : 80 kilos ; taille : 1 m. 77.

Régime habituel :

Petit déjeuner : viande froide, thé, pain et beurre. Déjeuner : viande, légume et dessert. Dîner : viande, légume et dessert. Boisson ordinaire : thé léger.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$ (F) par litre | N de l'urée par litre | N (F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 21 juillet 1910. | 1.400 | 15,15 | 0,510 | 7,07 | 0,420 | 5,60 |
| 23 juillet 1910. | 1.500 | 14,88 | 0,578 | 6,94 | 0,476 | 6,41 |
| *Moyenne de deux analyses* . . . . | | | | | 6,00 | |

---

**Observation VI.** — M. A. S., 25 ans. Diphtérie à 3 ans, rougeole à 8 ans. Crise d'appendicite suivie d'opération à 15 ans. Actuellement, santé très robuste.

Poids : 80 kilos ; taille : 1 m. 76.

Régime habituel :

Viande et légumes aux deux repas.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 24 nov. 1910. | 1.150 | 17,78 | 0,714 | 8,30 | 0,588 | 6,61 |
| 3 déc. 1910. | 1.350 | 23,50 | 0,833 | 10,97 | 0,686 | 5,88 |
| 12 janv. 1910. | 1.300 | 18,61 | 0,799 | 8,68 | 0,658 | 7,04 |
| *Moyenne de trois analyses.* . . . . | | | | | 6,51 | |

---

**Observation VII.** — M. E. Hem., 35 ans. Pas d'antécédents pathologiques.

Poids : 72 kilos ; taille : 1 m. 68.

Régime habituel :

Petit déjeuner : café noir avec pain. Déjeuner : viande, légume et fromage. Dîner : potage, légume et fromage.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 28 mars 1911. | 1.630 | 11,10 | 0,425 | 5,18 | 0,350 | 6,32 |
| 31 mars 1911. | 1.650 | 6,18 | 0,195 | 2,88 | 1,161 | 5,26 |
| 6 avril 1911. | 1.250 | 8,59 | 0,314 | 4,01 | 0,259 | 6,06 |
| | *Moyenne de trois analyses* . . . . | | | | 5,88 | |

**Observation VIII.** — M. M. S., 27 ans. Rougeole, coqueluche, scarlatine, diphtérie dans l'enfance (avant 10 ans). A 20 ans, fièvre typhoïde. Actuellement, sans être très robuste, jouit d'une bonne santé.

Poids : 60 kilos ; taille : 1 m. 62.

Régime habituel :

Petit déjeuner : thé et tartines de beurre. Déjeuner : viande, légumes, fromage et dessert. Dîner : œufs, légumes et dessert (ou parfois simplement : cacao au lait, pain et beurre). Boisson ordinaire : thé. Petit mangeur.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 1 avril 1911. | 900 | 20,97 | 0,697 | 9,78 | 0,574 | 5,73 |
| 6 avril 1911. | 1.320 | 8,56 | 0,246 | 3,99 | 0,203 | 4,83 |
| | *Moyenne de deux analyses* . . . | | | | 5,28 | |

**Observation IX.** — M. Cl. B., 36 ans. Aucune autre maladie que la rougeole à 7 ans. Santé actuelle excellente.

Taille : 1 m. 69 ; poids : 96 k. 2.

Régime habituel :

Viande, légumes et fromage aux deux principaux repas. Boisson : vin (un demi-litre par jour) coupé d'eau aux deux repas ; café sans alcool après les repas.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 15 juin 1910 . | 1.460 | 15,24 | 0,544 | 7,11 | 0,448 | 5,92 |
| 22 » . | 1.250 | 18,31 | 0,714 | 8,55 | 0,588 | 6,43 |
| 24 fév. 1911 . | 1.400 | 15,40 | 0,578 | 7,19 | 0,476 | 6,21 |
| 25 » . . . | 1.380 | 14,74 | 0,527 | 6,88 | 0,434 | 5,93 |
| 3 mars 1911 . | 1.500 | 15,34 | 0,612 | 7,16 | 0,504 | 6,57 |
| 4 » . | 1.250 | 19,02 | 0,697 | 8,87 | 0,574 | 6,07 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | » | 1.400 | 14,95 | 0,663 | 6,98 | 0,546 | 7,25 |
| 8 | » | 1.400 | 15,90 | 0,595 | 7,42 | 0,490 | 6,19 |
| 9 | » | 1.350 | 16,15 | 0,612 | 7,54 | 0,504 | 6,26 |
| 10 | » | 1.380 | 14,29 | 0,527 | 6,67 | 0,434 | 6,18 |
| 11 | » | 1.600 | 12,42 | 0,442 | 5,79 | 0,364 | 5,90 |
| 14 | » | 1.450 | 15,23 | 0,629 | 7,11 | 0,518 | 6,78 |
| 15 | » | 1.370 | 13,07 | 0,493 | 6,10 | 0,406 | 6,23 |
| 16 | » | 1.400 | 14,14 | 0,501 | 6,60 | 0,462 | 6,53 |
| 17 | » | 1.200 | 17,10 | 0,765 | 7,98 | 0,630 | 7,31 |
| 18 | » | 1.450 | 15,03 | 0,578 | 7,01 | 0,476 | 6,35 |
| 21 | » | 1.400 | 9,16 | 0,331 | 4,27 | 0,273 | 6,00 |
| 22 | » | 1.280 | 14,25 | 0,552 | 6,65 | 0,455 | 6,40 |
| 25 | » | 1.300 | 13,75 | 0,705 | 6,42 | 0,581 | 8,30 |
| 27 | » | 1.230 | 16,95 | 0,680 | 7,91 | 0,560 | 6,61 |
| 30 | » | 1 350 | 19,74 | 0,654 | 9,21 | 0,539 | 5,46 |
| 31 | » | 1.150 | 23,41 | 0,799 | 10,92 | 0,658 | 5,68 |
| 4 avril 1911 | | 1.350 | 20,25 | 0,799 | 9,45 | 0,658 | 6,50 |
| 5 | » | 1.510 | 19,20 | 0,850 | 8,96 | 0,700 | 7,24 |

*Moyenne de vingt-quatre analyses* . 6,43

Avec les chiffres des tableaux qui précèdent, je puis établir ainsi les moyennes de mes résultats chez les sujets normaux au régime mixte :

*Moyenne d'après les 9 moyennes individuelles.* . . = *6,15*
*Moyenne d'ensemble des 53 analyses.* . . . . . = *6,31*

Maximum observé : 8,30 chez le sujet 9.
Minimum observé : 4,83 — 8.

Ces chiffres concordent avec ceux obtenus par M. Maillard dans sa série de 60 analyses portant sur des soldats vigoureux.

*Moyenne de Maillard* . . . . . = *6,58*

Ils concordent aussi avec les valeurs du coefficient calculées d'après les analyses que MM. Donzé et Lambling (1) ont effec-

1. Donzé et Lambling. Sur la grandeur du non dosé organique de l'urine normale (*Journ. de Physiol. et de Palhol génér*, pp. 225 et 1061; 1903). Dans ce travail, les auteurs ont employé la méthode de Folin pour doser l'urée et la méthode de Schlœsing pour doser l'ammoniaque.

tuées au cours de leur travail sur le « non dosé organique de l'urine » (21 analyses sur 8 sujets de sexe et d'âges différents) :

*Moyenne d'après les chiffres de Donzé et Lambling . = 6,19*

## B. — Régime végétarien

Deux sujets de la précédente série, les sujets II et III ont eu la complaisance de se soumettre pendant quelques jours au régime végétarien.

**Observation I.** — M. Li., 28 ans (sujet n° 2 de la série précédente).

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 31 mai 1910 . (Après 3 j. de régime). | 1.330 | 13,56 | 0,348 | 6,33 | 0,287 | 4,33 |
| 1er juin 1910 . (Après 4 j. de régime). | 1.400 | 13,38 | 0,408 | 6,24 | 0,336 | 5,10 |
| 10 juin 1910 . (Après 2 j. de régime). | 1.400 | 11,94 | 0,374 | 5,57 | 0,308 | 5,24 |

*Moyenne de trois analyses. . . . 4.89*

---

**Observation II.** — Mme L., 30 ans (sujet n° 3 de la série précédente).

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 13 juin 1910 . (Après 2 j. de régime). | 1.540 | 9,36 | 0,306 | 4,37 | 0,252 | 5,45 |
| 14 juin 1910 . (Après 3 j. de régime). | 1.500 | 9,94 | 0,357 | 4,64 | 0,294 | 5,95 |

*Moyenne de deux analyses . . . 5,70*

De ces deux observations, je puis déduire les moyennes suivantes :

*Moyenne d'après les 2 moyennes individuelles. . . = 5,29*
*Moyenne d'ensemble des 5 analyses . . . . . = 5,21*

On peut comparer ces résultats avec ceux que par le calcul il est facile de déduire des séries d'analyses, rares d'ailleurs, où concurremment figurent les chiffres de l'urée et de l'ammoniaque.

Ainsi von Hoogenhuyze et Verploegh (1) pour un travail consacré à l'étude de l'excrétion de la créatine et de la créatinine où l'urée et l'ammoniaque ont été respectivement dosées par les méthodes de Folin (fusion avec $MgCl^2$ pour l'urée ; entraînement par un courant d'air pour l'ammoniaque) se sont soumis au régime ovo-lacto-végétarien. De leurs analyses se déduisent les moyennes suivantes :

*Moyenne individuelle* (v. Hoog.) *calculée sur 7 analyses* (sept. 1908) . . . . . = *5,79*

*Moyenne individuelle* (Verp.) *calculée sur 6 analyses* (sept. 1908) . . . . . = *5,13*

*Moyenne générale de 13 analyses.* . . . . . = *5,49*

Voici d'autre part les valeurs du coefficient obtenues d'après les chiffres fournis par des analyses de Folin sur l'urine d'un sujet de 70 kilos soumis à un régime ovo-lacto-végétarien constant (2).

| Date | Azote de l'urée | Azote de l'ammoniaque | Coefficient |
|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | |
| 21 septembre. | 13,7 | 0,64 | 4,46 |
| 22 — . | 14,5 | 0,72 | 4,73 |
| 23 — . | 14,4 | 0,73 | 4,82 |
| 24 — . | 14,2 | 0,75 | 5,01 |
| 25 — . | 14,5 | 0,86 | 5,59 |
| *Moyenne de cinq analyses* . . . . | | | 4,92 |

Ces chiffres doivent être considérés comme d'autant plus voi-

1. Von Hoogenhuyze et Verploegh. Effet de l'insuffisance d'oxygène sur l'élimination de la créatine (*Arch. italiennes de Biolog*, t. LIII, p. 37 ; 1910). Les analyses auxquelles il est fait allusion ici sont celles que les auteurs ont exécutées sur eux-mêmes, à Utrecht, pendant la période de repos qui a suivi un voyage en montagne.

2. Analyses citées par Abderhalden *in Lehrbuch d. physiol. Chem.*, 2e édit., p. 768.

sins de ceux que j'ai moi-même obtenus, qu'ici le coefficient ne tient pas compte des acides aminés.

Il est juste de reconnaître que chez les individus normaux l'aminoacidurie est assez souvent négligeable ; vraisemblablement même, elle doit être particulièrement peu élevée chez les sujets astreints au régime ovo-lacto-végétarien utilisé ici.

### C. — Régime lacté

Mme La., désignée dans l'observation III de la première série et dans l'observation II de la seconde, a accepté de s'astreindre pendant plusieurs jours au régime lacté absolu Ses repas se composaient de potages au lait, fromages et lait. La consommation quotidienne du lait pour les potages et la boisson variait de 3 litres à 3 litres 1/2 par jour.

La première analyse ci-dessous rapportée a été effectuée après quatre jours de ce régime (adopté lui-même après trois jours de régime ovo-lacto-végétarien) ; la seconde analyse après cinq jours de régime lacté absolu.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 18 juin 1910 . | 1.060 | 18,30 | 0,416 | 8,06 | 0,343 | 4,08 |
| 19 juin 1910 . | 1.100 | 14,07 | 0,357 | 6,56 | 0,294 | 4,28 |
| *Moyennne de deux analyses . . .* | | | | | 4,18 | |

Je ne puis que regretter de n'avoir pas réuni un plus grand nombre de déterminations personnelles s'appliquant à ce régime ; on conviendra qu'il est plutôt difficile de faire accepter l'alimentation lactée absolue pendant quelque temps à des non-malades.

Très heureusement, je trouve fort à point dans la plus récente littérature les chiffres d'analyses ci-dessous que viennent de publier MM. Bouchez et Lambling (1) dans une étude sur l'influence de l'alimentation sur l'azote indosé de l'urine :

1. Bouchez et Lambling. Sur la composition de l'urine normale de l'homme (*C. R. Soc. de Biol.*, 25 nov. 1911, p. 486).

Sur 100 parties d'azote total on a trouvé :

| | Régime lacté | | |
|---|---|---|---|
| | I | II | III |
| Dans l'urée . . . . | 91,64 | 91,37 | 91,94 |
| Dans l'ammoniaque . | 4,59 | 4,22 | 3,86 |
| Dans le non dosé . . | 0.20 | 0,69 | 0,49 |

Le coefficient $\frac{\text{N de NH}^3}{\text{N de NH}^3 + \text{N d'urée}}$ que j'ai calculé d'après ces nombres prend respectivement les valeurs de :

*4,76 4,41 4,02*

*La moyenne de ces trois déterminations étant . . . . 4,39*

La concordance avec mes résultats est d'autant plus précise qu'il semble bien, d'après les valeurs minimes de l'azote non dosé, que dans le cas particulier du régime lacté *chez les individus normaux*, les rapports :

$$\frac{\text{N de NH}^3}{\text{N de NH}^3 + \text{N de l'urée}}$$

et

$$\frac{\text{N formol}}{\text{N formol} + \text{N de l'urée}}$$

doivent se confondre.

*
* *

**En résumé**, l'influence du régime alimentaire sur les variations du coefficient de Maillard est très nette. On voit dans mes séries ce coefficient passer de **6,31** pour le régime mixte, à **5,21** pour le régime ovo-lacto-végétarien, puis à **4,18** pour le régime lacté.

Cette influence de la nature de l'alimentation est particulièrement démontrée dans le cas du sujet qui s'est soumis successivement aux trois régimes et a pour chacun d'eux fourni les moyennes suivantes : **6,61** (régime mixte) ; **5,67** (régime ovo-lacto-végétarien) ; **4,18** (régime lacté).

Ceci nous donne d'ores et déjà l'indication formelle d'avoir toujours à tenir compte du régime dans l'interprétation du

coefficient, qu'il s'agisse de cas normaux ou de cas pathologiques.

L'étude de l'uréogénèse que nous avons exposée dans la première partie de ce travail (voir 1re partie, chap. II) va nous permettre de comprendre le mécanisme qui détermine les variations du coefficient de Maillard en fonction des régimes alimentaires.

Théoriquement, toute l'ammoniaque introduite ou formée dans l'économie serait transformée en urée si les acides minéraux (incombustibles) et les acides organiques non comburés qui prennent naissance au cours du métabolisme général pouvaient être neutralisés par des bases fixes (alcalines ou alcalino-terreuses).

L'organisme ne fait appel à l'ammoniaque pour la neutralisation (chimique et antitoxique) des acides que parce que les bases fixes ne sont apportées par l'alimentation qu'en quantité insuffisante. *L'ammoniaque ne joue dans la saturation des acides qu'un rôle de suppléance.* Cela est si vrai que l'administration d'alcalis fixes parvient, sinon à annuler totalement (1), du moins à diminuer considérablement l'excrétion d'ammoniaque. Mentionnée pour la première fois par Hallervorden, cette influence des alcalis sur l'excrétion de l'ammoniaque a été confirmée depuis dans de nombreux travaux. Elle est même la base d'une méthode thérapeutique dont nous aurons à reparler plus loin (voir diabète et acidose diabétique). Dans un tout

1. En réalité, quelque grande que soit la quantité d'alcali ingérée, même lorsque celle-ci a été suffisante pour donner à l'urine la réaction alcaline, on retrouve toujours des traces d'ammoniaque dans l'urine. Magnus-Lévy, dans l'article du *Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels*, de V. Noorden, 2e édit., t. I, p. 111, explique ce fait, si paradoxal en apparence, en faisant observer que le sang qui reçoit d'une façon continuelle l'ammoniaque formée dans tous les tissus et la transporte vers l'organe de l'uréogénèse, en abandonne fatalement en se rendant au foie et pendant la traversée du rein, une petite partie qui s'élimine avec les urines. D'autres auteurs (Camerer) admettent que l'ammoniaque qu'on retrouve dans ces conditions est le produit de l'activité rénale même, excrété au fur et à mesure de sa production.

récent mémoire, Janney (1) indique qu'il suffit chez l'adulte normal soumis au régime mixte, d'une ingestion de 15 grammes de bicarbonate de soude pour réduire des deux tiers l'excrétion de l'ammoniaque qui peut être presque totalement annulée par l'ingestion de fortes doses.

Inversement, depuis les travaux de Walther (2), souvent confirmés également, on sait que l'introduction d'acides non combustibles dans l'organisme détermine une augmentation de l'excrétion d'ammoniaque qui peut parfois être considérable. Walther a observé par exemple, chez l'animal et dans des expériences sur lui-même, que les 3/4 de l'acide chlorhydrique ingéré reparaissent dans l'urine sous forme de chlorure d'ammonium. Ce que font les acides minéraux, les acides organiques exogènes ou endogènes non comburés dans l'organisme peuvent également le produire. Il est un moyen d'ailleurs, de permettre à l'ammoniaque combinée aux acides incombustibles (minéraux ou organiques) de faire retour à sa destination normale, l'uréogénèse, c'est d'apporter à l'organisme assez d'alcalis fixes pour que ceux-ci puissent suffire à saturer les acides. C'est ce que faisait, sous une forme indirecte, Munk dont nous avons ailleurs mentionné les expériences (3). Munk, nous le rappelons, arrivait à une transformation en urée à peu près intégrale du chlorure d'ammonium donné en ingestion à des chiens, à la condition d'administrer en même temps à ses animaux de l'acétate de sodium, sel qui se résolvant en carbonate de sodium dans l'organisme donne lieu à la double décomposition d'où naît le carbonate d'ammonium précurseur de l'urée.

De même, les aliments végétaux introduisent dans l'organisme des sels alcalins ou alcalino-terreux (tartrates, citrates, malates, etc.) qui semblables en cela à l'acétate de sodium se

1. Janney. Die Ammoniak-ausscheidung im menschlichen Harn bei Zufuhr von Harnstoff und Natron (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXXVI, p. 99, 1912).

2. Walther. Die Wirkung der Saüren auf den tierischen Organismus (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. VII, p. 148, 1877).

3. Voir 1re partie, chapitre II, p. 60.

détruisent par oxydation et se résolvent facilement en carbonates. Ceux-ci peuvent, ou bien servir directement à la saturation des acides incombustibles, ou bien, par double décomposition avec les sels d'ammoniaque de ces acides, donner naissance au carbonate d'ammonium transformable en urée. En d'autres termes, l'alimentation végétale diminue la quantité d'ammoniaque qui échapperait à l'uréogénèse et par là augmente la quantité d'urée.

Avec l'alimentation carnée, au contraire, on introduit dans l'économie des substances acidipares, les protéines et les nucléoprotéines et très peu ou pas de sels organiques capables de se résoudre en carbonates alcalins ou alcalino-terreux. Il en résulte que pour la saturation de ces acides l'organisme est obligé de détourner l'ammoniaque uréifiable, ce qui se traduit par l'augmentation du coefficient de Maillard.

S'il en est bien ainsi, on peut même prévoir que la valeur du coefficient sera d'autant plus élevée que dans le régime mixte une part plus grande sera faite à la viande. C'est précisément ce que l'on trouve en calculant le coefficient d'après les chiffres publiés par MM. Bouchez et Lambling (1).

Sur 100 parties d'azote total on a trouvé :

| | Régime mixte avec quantités de viande | |
|---|---|---|
| | modérées | fortes |
| | (moyenne de 3 journées d'analyse pour chaque série) | |
| Dans l'urée . . . . . | 83,49 | 81,47 |
| Dans l'ammoniaque . . . . . | 5,62 | 6,27 |
| Le calcul donne pour $\frac{\text{N de NH}^3}{\text{N de NH}^3 + \text{N d'urée}}$ | *6,30* (2) | *7,14* |

Quant au régime lacté, les faibles valeurs qu'il imprime au coefficient chez les individus normaux tiennent vraisemblable-

1. Bouchez et Lambling (*C. R. Soc. Biol.*, 25 nov. 1911, p. 486).

2. Cette valeur est très voisine de la moyenne fournie par ma série de sujets en régime mixte $\left(\frac{\text{N formol}}{\text{N formol} + \text{N d'urée}} = 6{,}31\right)$ qui ne consommaient que des quantités modérées de viande.

ment au fait que d'une part le lait contient une forte proportion de sels minéraux basiques et que d'autre part, en raison de sa teneur relativement faible en soufre, la caséine produit peu d'acide sulfurique au cours de sa désintégration dans l'organisme.

### D. — Jeûne

Dans le jeûne, après un temps très court, dès qu'ont été épuisées les réserves de glycogène, l'organisme est réduit à consommer ses protéiques et ses graisses. Ce régime d'autophagie est particulièrement intéressant au point de vue qui nous occupe car il est la source d'une double acidose. Il y a d'abord une acidose résultant de la destruction des protéines et des nucléoprotéines à rapprocher de celle que nous avons indiquée dans le paragraphe précédent à propos du régime carné ; il y a en outre et surtout une acidose spéciale imputable à l'absence d'hydrates de carbone (1). Cette dernière forme que nous n'avons pas encore envisagée jusqu'ici est caractérisée par la non-oxydation ou l'oxydation incomplète d'acides dérivant à la fois des acides des graisses et des amino-acides des protéines, et se traduit par l'apparition dans l'urine d'acides acétyl-acétique, β-oxybutyrique, et peut-être d'autres acides non encore déterminés.

C'est pourquoi nous devons nous attendre à voir le coefficient de Maillard prendre ici des valeurs très élevées. A défaut d'expériences personnelles sur ce sujet, nous avons calculé d'après quelques données de la littérature ce que devient ce coefficient pendant le jeûne. Mais le rapport auquel aboutissent nos calculs n'est pas exactement celui pour lequel nous avons proposé le nom de coefficient d'acidose, car dans les analyses que nous citerons l'azote qui figure au numérateur est exclusivement ammoniacal, tandis que pour le coefficient d'acidose nous avons convenu de faire figurer l'azote des acides aminés

1. Gerhardt et Schlesinger (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XLII, pp. 82-108 ; 1899).

dans la mesure où la méthode de Ronchèse le confond avec l'azote ammoniacal.

A coup sûr, en utilisant la méthode de Ronchèse on aurait obtenu des chiffres plus élevés car il semble bien que l'amino-acidurie augmente d'une façon importante dans le jeûne (O. et E. Freund ; Brugsch).

Voici, par exemple, les valeurs que l'on peut calculer d'après les chiffres de Cathcart (1).

| Jours d'expérience | Azote de l'urée | Azote de l'ammoniaque | Coefficient | Observations |
|---|---|---|---|---|
| 4e . . . | 13,83 | 0,62 | 4,29 | Régime ovo-lacté. |
| 5e . . . | 13,33 | 0,58 | 4,16 | |
| 6e . . . | 14,60 | 0,52 | 3,43 | |
| I . . . . | 8,96 | 0,40 | 4,27 | Jeûne. |
| II. . . . | 12,65 | 0,67 | 5,03 | |
| III . . . | 12,26 | 0,73 | 5,61 | |
| IV . . . . | 11,23 | 1,30 | 10,37 | |
| V. . . . | 8,39 | 1,35 | 13,86 | |
| VI . . . | 7,36 | 1,22 | 14,21 | |
| VII . . . | 6,76 | 1,41 | 17,25 | |
| VIII . . . | 6,02 | 1,17 | 16,27 | |
| IX . . . | 6,26 | 1,10 | 14,94 | |
| X. . . . | 6,62 | 1,05 | 13,68 | |
| XI . . . | 5,99 | 0,73 | 10,86 | |
| 1 . . . . | 5,80 | 0,52 | 8,22 | Amidon et crème. |
| 2 . . . . | 2,29 | 0,35 | 13,25 | |
| 3 . . . . | 1,76 | 0,31 | 14,97 | |
| 4 . . . . | 6,98 | 0,32 | 4,38 | Régime ovo-lacté. |
| 5 . . . . | 7,68 | 0.36 | 4,47 | |

Voici d'autres chiffres, comparables aux précédents calculés d'après les analyses de von Noorden (2).

| Jours de jeûne | Azote de l'urée | Azote de l'ammoniaque | Coefficient |
|---|---|---|---|
| 1er . . . . | 8,57 | 0,82 | 8,73 |
| 2e . . . . | 9,50 | 0,92 | 8,82 |
| 3e . . . . | 7,50 | 1,40 | 15,73 |
| 4e . . . . | 6,30 | 1,50 | 19,23 |

1. Cathcart. Uber die Zuzammensetzung des Hungerharns (*Bioch. Zeitschr* , t. VI, p. 109; 1907).

2. Von Noorden. (*Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels*, 2e édit., t. I, p. 516 ; 1906).

*
* *

L'action si nette de l'inanition sur le coefficient est à retenir et devra toujours entrer en ligne de compte pour l'interprétation des résultats observés dans certains états pathologiques.

Il est un autre enseignement que nous en devons tirer encore : c'est qu'il est tout à fait illogique et illusoire de prétendre étudier le métabolisme des sels ammoniacaux donnés en ingestion, et aborder le grand problème de l'uréogénèse en expérimentant sur des animaux soumis au jeûne ou même insuffisamment nourris. Faire ingérer des sels ammoniacaux à des animaux placés dans ces conditions, c'est s'interdire par avance de pouvoir tirer des dosages de l'ammoniaque urinaire la moindre conclusion valable, soit contre, soit en faveur de la transformation des sels ammoniacaux dans l'organisme.

## CHAPITRE II

### LE COEFFICIENT CHEZ LES SUJETS PATHOLOGIQUES

Les observations personnelles relatées dans ce chapitre ont été prises dans les hôpitaux parisiens. Je prie les maîtres distingués qui m'ont fait le grand honneur de m'autoriser à poursuivre ces recherches dans leur service, de vouloir bien agréer, ici, l'expression de mes sentiments très reconnaissants.

### AFFECTIONS HÉPATIQUES

Etant donné le rôle primordial attribué au foie dans la transformation des sels ammoniacaux en urée (voir la 1re partie de cette thèse), il était particulièrement indiqué d'entreprendre l'étude du coefficient de L.-C. Maillard chez les hépatiques.

C'est dans ce but que je me suis efforcé de recueillir d'assez nombreux documents concernant les différentes affections du foie.

Parmi les observations que je rapporte ici, la plupart me sont personnelles. Quelques-unes sont tirées de l'important mémoire où v. Hoogenhuyze et Verploegh (1) ont exposé leurs recherches sur l'excrétion de la créatinine. Dans ce mémoire

1. Von Hoogenhuyze et Verploegh. Weitere Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LVII, pp. 161-266, 1908).

qui comporte un nombre considérable d'analyses, v. Hoogenhuyze et Verploegh ont publié, sans d'ailleurs en tirer parti, outre les chiffres se rapportant à la créatinine, ceux de l'ammoniaque et de l'urée. Pour doser ces dernières substances, les auteurs hollandais ayant employé les méthodes de Folin, j'ai calculé d'après leurs analyses le coefficient $\frac{\text{N d'ammoniaque}}{\text{N d'ammoniaque} + \text{N d'urée}}$ dont les valeurs, je le rappelle, sont toujours un peu plus faibles que celles que l'on obtient lorsque pour le dosage de « l'ammoniaque » on utilise, ainsi que je l'ai fait, la méthode au formol de Ronchèse.

## I

## Cancers du foie

### CANCER DU FOIE

(Service du Dr Hirtz à l'hôpital Necker)

**Observation I.** — Il s'agit d'un homme âgé de 50 ans qui fut conduit par un médecin de la ville, le Dr Boldini, à la consultation de M. le Dr Hirtz. Cet homme à l'aspect très cachectique, à la teinte jaune paille si caractéristique, se plaignait que depuis six mois son ventre fût devenu très douloureux en même temps qu'il augmentait énormément de volume. Il accusait en outre de nombreux troubles digestifs, de l'anorexie, du dégoût pour la viande et les graisses. Aucun éthylisme avoué ni constaté, pas de syphilis. Le ventre est énorme, très distendu et l'on trouve tous les signes d'un épanchement ascitique. Le foie est très gros, déborde d'un travers de main le rebord costal sur la ligne mamelonnaire ; on perçoit nettement la « sensation de glaçon ». Après une ponction qui a évacué un liquide laiteux, chyleux, M. le Dr Hirtz pose le diagnostic de cancer du foie.

Le malade qui s'alimente peu est au régime mixte.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 27 juin 1910. | 350 | 10,72 | 0,722 | 5,00 | 0,595 | 10,62 |

CANCER DE L'ESTOMAC PROPAGÉ AU FOIE

(*In Mémoire* v. Hoogenhuyze et Verploegh, malade 17, page 254)

**Observation II.** — Le nommé H Z.... âgé de 54 ans, entré à l'hôpital le 5 décembre 1907 est mort treize jours plus tard A l'autopsie on a trouvé un cancer de l'estomac secondaire à un *ulcus rotundum* de la petite courbure et propagé au foie. Le foie pesait 4 kg. 300 et le tissu normal avait presque totalement disparu.

On trouva encore des lésions de tuberculose chronique dans les deux poumons.

Pendant son séjour à l'hôpital le malade ne reçut d'autre aliment que du lait, des crèmes, du thé et du café.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 5 déc. 1907. | 875 | 25,28 | 1,090 | 11,78 | 0,897 | 7,08 |
| 6 » » | 540 | 13,97 | 0,775 | 6,51 | 0,638 | 8,92 |
| 7 » » | 660 | 19,28 | 0,953 | 8,98 | 0,784 | 8,03 |
| 8 » » | 580 | 15,44 | 0,777 | 7,19 | 0,639 | 8,16 |
| 12 » » | 660 | 18,95 | 0,840 | 8,36 | 0,691 | 7,63 |
| 13 » » | 814 | 23,24 | 1,005 | 10,73 | 0,827 | 7,16 |
| 14 » » | 930 | 27,08 | 1,083 | 12,62 | 0,891 | 6,60 |
| 15 » » | 758 | 21,66 | 0,933 | 10,09 | 0,768 | 7,07 |
| 16 » » | 780 | 21,78 | 1,040 | 10,15 | 0,856 | 7,78 |
| 17 » » | 865 | 24,77 | 0,986 | 11,54 | 0,812 | 6,57 |

CANCER DE L'ESTOMAC PROPAGÉ AU FOIE

(*In Mémoire* v. Hoogenhuyze et Verploegh, malade 18, page 257)

**Observation III.** — Chr. v. N.. , âgé de 45 ans, mort le 25 février 1908 d'un cancer gastrique propagé au foie. A l'autopsie on a trouvé un adénocarcinome de l'estomac greffé sur la cicatrice d'un ancien ulcère, des métastases nombreuses dans le foie et dans tous les ganglions de la région. Le foie pesait 5 kg. 500 et on n'y reconnaissait à la coupe aucun élément normal ; il semblait totalement envahi par le carcinome. Le malade qui s'était jusque-là nourri de lait ne consomma aucun aliment à partir du 14 février ; il but seulement de la limonade.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 13 fév. 1908. | 860 | 11,05 | 0,676 | 5,15 | 0,556 | 9,75 |
| 14 » » | 1.230 | 20,10 | 0,673 | 9,78 | 0,554 | 5,35 |
| 15 » » | 2.285 | 38,86 | 1,555 | 18,10 | 1,280 | 6,60 |
| 16 » » | 975 | 14,65 | 0,829 | 6,82 | 0,682 | 9,09 |
| 17 » » | 570 | 9,88 | 0,355 | 4,60 | 0,292 | 5,96 |
| 18 » » | 1.400 | 21,90 | 0,905 | 10,20 | 0,745 | 6,80 |
| 19 » » | 515 | 6,99 | 0,382 | 3,25 | 0,314 | 8,80 |
| 20 » » | 940 | 10,19 | 0,615 | 4,74 | 0,506 | 9,69 |

CANCER DE L'ESTOMAC PROPAGÉ AU FOIE

(*In Mémoire* v. Hoogenhuyze et Verploegh, malade 19, page 257)

**Observation IV.** — La femme de J..., âgée de 43 ans, entrée à l'hôpital pour une tumeur gastrique fut opérée le 16 décembre 1907. Au cours de l'opération consistant en une jéjunostomie, on découvrit que les ganglions de la région étaient pris et que la tumeur atteignait le lobe droit du foie.

Régime alimentaire : eau et lait.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| | | | *Avant l'opération* | | | |
| 13 déc. 1907. | 2.072 | 24,59 | 0,755 | 11,45 | 0,621 | 5,14 |
| | | | *Après l'opération* | | | |
| 16 » » | 2.300 | 23,22 | 0,999 | 10,82 | 0,822 | 7,06 |
| 18 » » | 1.960 | 26,54 | 1,174 | 12,36 | 0,966 | 7,32 |
| 19 » » | 1.990 | 26,59 | 1,327 | 12,39 | 1,092 | 8,10 |
| 20 » » | 1 470 | 24,99 | 1,071 | 11,64 | 0,882 | 7,04 |

## II

## Cirrhoses hypertrophiques

CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE ALCOOLIQUE

(Service de M. le Dr Hirtz à Necker)

**Observation V.** — M..., homme âgé de 67 ans. Entre à l'hôpital le 19 mai 1910 se plaignant que ses forces et son appétit diminuent depuis cinq mois.

Pas d'autres antécédents pathologiques qu'un éthylisme très net et d'ailleurs avoué. Depuis février dernier, le malade, sans force, est obligé de renoncer à son travail. Il s'est aperçu alors que son ventre grossissait mais n'a eu ni douleurs abdominales, ni œdème, ni ictère, ni dyspnée, ni aucun signe d'asystolie; pas de troubles digestifs, pas d'hématémèses, pas de mélœna.

Le 20 mai 1910, au premier examen du malade, on se trouve en présence d'un sujet à l'aspect cachectique, certainement très amaigri, présentant un léger œdème des jambes, un ventre gros et œdématié, mais pas d'ascite. Rien du côté du cœur, des poumons, de la rate, de l'appareil digestif ni du système nerveux. Le foie est gros, lisse et déborde de un-demi travers de main le rebord costal sur la ligne mamelonnaire où sa hauteur atteint 22 cm. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

27 mai 1910. — Depuis deux jours le malade présente de l'œdème généralisé aux jambes, au scrotum, aux lombes, à l'abdomen. On ne décèle rien au cœur; il n'y a pas d'ascite.

4 juin. — Œdème toujours considérable. Au cœur, on perçoit à la pointe un bruit de galop très net. Le pouls est légèrement arythmique; on note un peu de dyspnée

6 juin. — L'arythmie est plus marquée. Les signes d'un épanchement ascitique sont très nets.

8 juin. — Œdème et épanchement ascitique s'accusent davantage.

11 juin. — L'ascite a augmenté; peut-être le foie a-t-il un peu diminué de volume.

Le malade depuis son entrée à l'hôpital est au régime lacté absolu.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 8 juin 1910. | 500 | 17,40 | 1,530 | 8,12 | 1,260 | 13,43 |
| 14 » » | 425 | 12,36 | 1,496 | 5,76 | 1,232 | 17,60 |
| 17 » » | 410 | 12,87 | 1,122 | 6,00 | 0,924 | 13,33 |

CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE

*(Période ultime de la maladie)*

(Service de M. le Dr Hirtz, salle Delpech à Necker)

**Observation VI.** — Femme Marie B..., 42 ans. La malade est entrée à l'hôpital le 19 mai 1910, se plaignant de souffrir du ventre depuis trois semaines. Dans ses antécédents personnels, on note : la rougeole dans l'enfance; des coliques hépatiques ayant duré deux semaines, il y a sept ans; de l'ozène remontant à plusieurs années.

Depuis trois semaines, la malade souffre du ventre, ne peut rester couchée et a cinq ou six selles diarrhéiques par jour. A l'examen pratiqué à l'entrée dans le service, on trouve : un foie et une rate inaccessibles à la percussion;

rien au cœur ; quelques râles à la base du poumon droit. Le ventre est énorme, l'ombilic est déplissé ; il existe une circulation collatérale très marquée. L'ascite bien caractérisée : matité, sensation de flot. Les membres inférieurs sont tout entiers œdématiés. La malade est soumise au régime lacté absolu.

Le 26 mai, on retire par ponction six litres de liquide ascitique. Le foie décelable alors à la percussion déborde de quatre travers de doigt les fausses côtes sur la ligne mamelonnaire. La rate est très grosse.

Le 6 juin, la malade a deux selles noirâtres (melœna).

Le 7 juin, la malade est prise dans la matinée de vomissements d'abord biliaires, puis hématiques. Vers midi, on note une dyspnée intense et des sueurs profuses ; le pouls est petit, filiforme. Vers 4 heures de l'après-midi, elle succombe, sans avoir eu d'autres hémorragies.

A l'autopsie pratiquée le 9 juin, on trouve : un foie gros et cireux ; une rate très grosse, rien au cœur, rien aux poumons, rien à l'estomac, rien aux reins. L'œsophage présente de nombreuses ecchymoses. A l'examen microscopique du foie on trouve des lésions de cirrhose portale et de la dégénérescence graisseuse.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 6 juin 1910. | 280 | 13,71 | 1,326 | 6,40 | 1,092 | 14,57 |

### CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE AVEC ADÉNOMES

(Service de M. le prof. Gilbert, salle Lasègue à Broussais)

**Observation VII.** — B..., homme âgé de 55 ans. Dans ses antécédents personnels, on note d'abondantes épistaxis pendant l'enfance et l'adolescence et la fièvre typhoïde à 22 ans ; rien à part cela. Il y a trois mois, le malade s'est aperçu que son ventre augmentait de volume et depuis 15 jours il présente de la dyspnée à l'occasion des efforts. Depuis, est survenu un œdème localisé à la partie inférieure des jambes et aux deux pieds. Le malade n'accuse aucun signe d'éthylisme : ni cauchemars, ni pituites, ni crampes dans les mollets.

A son entrée dans le service (9 mai 1910), le malade présente une légère suffusion jaunâtre au niveau des membres inférieurs, du sub-ictère des conjonctives et sa face est parsemée de fines arborisations vasculaires. La partie supérieure du thorax est très amaigrie ; l'abdomen est très augmenté de volume. On constate tous les signes de l'ascite : circulation collatérale, matité se déplaçant avec les mouvements du malade, sensation de flot. Les membres inférieurs sont fortement œdématiés. L'appareil digestif ne présente rien d'anormal. La rate est grosse, percutable sur une étendue de 10 à 12 centimètres carrés. Le bord supérieur du foie commence sur la ligne

parasternale au niveau de la quatrième côte, au niveau de la cinquière sur la ligne mamelonnaire, au niveau de la septième sur la ligne axillaire. Le bord inférieur ne peut être senti à cause de l'ascite Rien au cœur ; rien aux poumons. Les urines sont rares, colorées en brun et ne contiennent ni sucre ni albumine.

Le 31 mai, on retire par ponction neuf litres de liquide d'ascite hémorragique. Le bord inférieur du foie devient alors accessible au palper, il est très abaissé ; il est noueux ; on sent de petites nodosités proéminentes. Le foie est marronné, mamelonné ; sa consistance est très accrue Les nodosités sont visibles sous la peau dans les inspirations profondes.

Le malade est soumis au régime lacté : il consomme chaque jour deux à trois litres de lait et un litre et demi de tisane.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr | gr. | gr. | |
| 6 juillet 1910. | 2.480 | 8,02 | 0,255 | 3,74 | 0,210 | 5,30 |

---

CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE. TUBERCULOSE PULMONAIRE

(Service de M. le Dr Bernard, salle Chomel à Laënnec)

**Observation VIII.** — D..., homme âgé de 49 ans N'a jamais été malade jusqu'alors ; on ne relève parmi les antécédents qu'un éthylisme très caractérisé et d'ailleurs avoué. Entre à l'hôpital le 27 mars 1911 parce qu'il se trouve sans forces, qu'il a beaucoup maigri depuis quelques semaines, tousse et souffre d'un point de côté à gauche. L'auscultation révèle les signes d'une pleurésie gauche et des lésions tuberculeuses avancées des deux sommets (troisième période à droite ; deuxième période à gauche) Rien au cœur, rien du côté de l'appareil digestif. La rate est augmentée de volume. Le foie est gros ; il déborde en bas de quatre travers de doigts le rebord des fausses côtes ; le bord supérieur est au niveau du cinquième espace intercostal sur la ligne mamelonnaire. Circulation collatérale à l'abdomen ; pas d'épanchement ascitique net. Pas d'ictère, mais un léger subictère des conjonctives. Ni sucre, ni albumine dans l'urine qui est un peu pigmentée.

Régime alimentaire depuis le 1er mai : régime mixte.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 18 mai 1911. | 1.500 | 9,69 | 0,459 | 4,52 | 0,378 | 7,71 |

CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE AVEC ICTÈRE SANS ASCITE

(*In Mémoire* v. HOOGENHUYZE et VERPLOEGH, malade 16, page 253)

**Observation IX.** — Homme âgé de 31 ans. Cirrhose hépatique avec ictère ; pas d'ascite. Cœur droit dilaté.

Régime alimentaire : pain, œufs, crêmes, légumes; bouillies de farine.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 22 avril 1908. | 1.890 | 21,97 | 1,441 | 10,25 | 1,186 | 10,38 |
| 23 » » | 1.880 | 18,60 | 1,356 | 8,68 | 1,116 | 11,41 |
| 24 » » | 1.900 | 19,09 | 1,449 | 8,90 | 1,193 | 11,83 |
| 25 » » | 1.570 | 16,59 | 1,401 | 7.74 | 1,153 | 12,98 |
| 26 » » | 1.450 | 16,04 | 1,381 | 7,48 | 1,137 | 13,20 |

CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE AVEC ICTÈRE SANS ASCITE

(*In Mémoire* de van HOOGENHUYZE et VERPLOEGH, malade 15, page 252)

**Observation X.** — Homme âgé de 51 ans. Cirrhose hépatique avec ictère ; pas d'ascite. Rate augmentée de volume. En outre, tuberculose pulmonaire, laryngite et pharyngite.

Régime alimentaire : pain, œufs, lait et légumes.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 14 fév. 1908. | 1.350 | 21,95 | 1,034 | 10,24 | 0,851 | 7,68 |
| 15 » » | 1.325 | 21,55 | 1,064 | 10,05 | 0,876 | 8,02 |
| 16 » » | 1.640 | 20,85 | 1,139 | 9,73 | 0,938 | 8,80 |
| 17 » » | 1 360 | 20,14 | 1,064 | 9,39 | 0,876 | 8,53 |
| 19 » » | 1.590 | 23,62 | 1,260 | 11,02 | 1,037 | 8,61 |
| 21 » » | 1.655 | 22,28 | 1,289 | 10,39 | 1,062 | 9,27 |
| 22 » » | 1.660 | 21,71 | 1,299 | 10,13 | 1,071 | 9,56 |

## III

## Cirrhoses atrophiques

### CIRRHOSE ATROPHIQUE

(Service du Dr Variot, hôpital du Perpétuel secours) (1)

**Observation XI.** — Femme Marie M. ., 53 ans. Pas de maladies pendant l'enfance. A eu neuf enfants, dont sept encore vivants. Il y a deux ans, érysipèle de la face; quelques mois après ictère avec crises douloureuses (coliques hépatiques?) Depuis un an, le ventre a commencé à grossir ; la malade a constaté alors qu'elle perdait l'appétit mais n'a pas eu de troubles digestifs. Elle nie avoir jamais abusé de l'alcool.

Actuellement (mars 1911) la malade est hospitalisée depuis trois mois. Son ventre est gros, étalé dans les flancs ; l'ombilic fait saillie. On note une circulation collatérale très marquée: on perçoit une sensation de flot très nette et tous les signes d'un épanchement ascitique important. Le foie est petit à la percussion. Après les ponctions, on se rend compte qu'il est ratatiné sous les fausses côtes. La rate est grosse. A l'auscultation du cœur, pas de signes stéthoscopiques ; le pouls est à 80. Quelques râles ronflants et sibilants dans les deux poumons. Très léger louche d'albumine dans l'urine.

Depuis son hospitalisation, la malade a été ponctionnée à différentes reprises et on a retiré en tout environ 40 litres de liquide ascitique.

Régime alimentaire : lait, potages et légumes en purée.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 31 mars 1911. | 1.750 | 9,13 | 0,858 | 4,26 | 0,707 | 14,12 |

L'analyse suivante a été pratiquée trois jours après une nouvelle ponction qui a évacué 10 litres de liquide ascitique.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 5 avril 1911. | 2.000 | 6,99 | 0,544 | 3,26 | 0,448 | 12,07 |

(1) Je dois à M. Morza, interne de ce service qui a travaillé dans notre laboratoire, l'observation ci-dessous.

### CIRRHOSE ATROPHIQUE. SYPHILIS. ALCOOLISME

(Service de M. le prof. GILBERT, salle Gubler à Broussais)

**Observation XII.** — Femme R..., âgée de 33 ans, s'est présentée à l'hôpital en avril 1910 parce que depuis 18 mois elle souffre du ventre qui augmente progressivement de volume Fièvre typhoïde à 15 ans ; crachements de sang pendant la convalescence. Il y a 18 mois, les crachements de sang accompagnés de toux sont revenus : c'est dès cette époque que la malade s'est aperçue que son ventre grossissait. Depuis, l'appétit a diminué et une opiniâtre constipation s'est installée. Le ventre continuant à augmenter de volume, la malade entre à Tenon en août 1909 où elle est restée jusqu'en mars 1910 Là, on lui fit une première ponction qui ramena 18 litres de liquide et tous les douze jours environ on répéta cette opération retirant chaque fois de 16 à 23 litres de liquide d'ascite. Un mois après sa sortie de Tenon, elle se vit à nouveau contrainte d'entrer à l'hôpital et se présenta à Broussais. C'est une femme au facies anémié. Elle se plaint de cauchemars terrifiants et ne nie pas trop ses habitudes d'intempérance. Son abdomen est très distendu ; l'ombilic est déplissé ; circulation collatérale, matité, sensation de flot, tous les signes de l'ascite. Œdème des jambes. A la face interne de la cuisse gauche, quelques lésions cutanées qui font penser à la syphilis, avec d'autant plus de vraisemblance que la malade a eu deux fausses-couches. Rien aux poumons ni au cœur. Rate pas appréciable au palper. Pas de sucre, pas d'albumine dans les urines. Après une ponction qui évacue 29 litres de liquide d'ascite, on peut explorer le foie qui est particulièrement dur au palper et petit, ratatiné sous les côtes.

La malade subit pendant son séjour à Broussais plusieurs ponctions ; chaque fois le liquide s'est reformé très vite. Le traitement prescrit a consisté en KI (2 gr. par jour) et pilules de protoiodure de mercure (une de 5 centigr. par jour).

Régime alimentaire : mixte au début ; régime lacté exclusif depuis le 15 mai 1910.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 28 juin 1910. | 690 | 16,77 | 0,697 | 7,82 | 0,574 | 6,83 |
| 29 » » | 690 | 17,74 | 0,867 | 8,28 | 0,714 | 7,93 |

CIRRHOSE. INSUFFISANCE MITRALE. TUBERCULOSE PULMONAIRE

(Service du Dr Variot, hôpital du Perpétuel Secours)
(Observation communiquée par M. Morza)

**Observation XIII.** — Femme Mathilde B..., 50 ans. Il y a dix ans, la malade a dû abandonner son métier de teinturière à cause d'une affection cardiaque caractérisée par de la dyspnée et des palpitations. Il y a cinq ans, elle s'est aperçue que son ventre gonflait et que ses membres inférieurs étaient œdématiés. Elle dut alors s'aliter. Il y a quatre mois, elle s'est présentée à l'hôpital avec de l'anasarque, de l'ascite, de la dyspnée et dans un état d'amaigrissement considérable. Ni syphilis ni éthylisme.

A l'auscultation du cœur, on trouve les signes très nets de l'insuffisance mitrale. Aux poumons : râles aux deux bases; signes de ramollissement aux deux sommets. Depuis quatre mois, à quatre reprises, on a ponctionné l'ascite et retiré en tout 32 litres de liquide.

Actuellement, la malade est très amaigrie et sans force. Elle ne quitte plus son lit. Comme aliment elle ne prend que des potages et du lait.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 31 mars 1911. | 1.000 | 12,94 | 0,314 | 6,04 | 0,259 | 4,11 |

## IV

## Lithiases biliaires

LITHIASE BILIAIRE. FOLIE HÉPATIQUE POST-OPÉRATOIRE

(Service de M. le prof. Gilbert, salle Gubler à Broussais)

**Observation XIV.** — Femme M..., âgée de 33 ans. Après des crises souvent répétées de coliques hépatiques, cette femme fut opérée le 25 mars 1910, présentant de l'ictère et des signes de cholécystite. Le 4 avril, les symptômes de rétention biliaire sont en décroissance, l'ictère a diminué, les urines sont redevenues abondantes et claires; la bile est évacuée en grande quantité par une fistule établie au moment de l'opération. Pas de température.

Le 7 avril, la malade se montre particulièrement agitée ; elle a des bizarreries de langage et de caractère. Le 14 avril, la température monte à 40°5. Pendant les jours suivants, on note des alternatives d'agitation et de dépression. Presque plus d'ictère ; les selles restent décolorées cependant. 8 mai 1910, l'écoulement de bile par la fistule s'est tari ; la malade n'est plus agitée comme elle le fut précédemment, elle se cantonne dans un mutisme absolu, gâte sous elle. Le 14 mai, la bile s'écoule à nouveau par la fistule ; l'appétit revient un peu, les forces aussi. La malade est plus agitée que jamais, profère des insultes et des cris. Juin 1910, la sécrétion biliaire s'est à nouveau tarie et l'état mental a encore changé ; la malade est hébétée, indifférente, plongée dans le mutisme. Elle est fortement amaigrie, mais l'ictère a complètement disparu. Régime lacté absolu.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 6 juillet 1910. | 975 | 12,15 | 0,365 | 5,65 | 0,301 | 5,05 |

---

### LITHIASE DU CHOLÉDOQUE. ICTÈRE

(Malade de la Polyclinique H. de Rothschild)

**Observation XV.** — La nommée L..., âgée de 60 ans, entre à l'hôpital avec une jaunisse qui depuis huit mois passe par des alternatives de moindre coloration et de recoloration. Le foie n'est pas augmenté de volume, on trouve un point vésiculaire très douloureux et un point pancréatique (point de Chauffard) également très douloureux. La vésicule est plutôt rétractée. Les selles actuellement décolorées se recolorent de temps à autre. Les urines sont fortement pigmentées en brun-acajou ; elles ne contiennent ni sucre, ni albumine. La malade n'a pas de température. Le Dr Desjardins pose le diagnostic de lithiase du cholédoque. Suivant de récentes nouvelles transmises par la famille (fin de 1911), cette malade est actuellement guérie, ce qui confirme le diagnostic de lithiase.

Régime lacté absolu.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 27 déc. 1910. | 1.100 | 15,70 | 0,357 | 7,33 | 0,294 | 3,85 |
| 29 » » | 1.350 | 17,13 | 0,408 | 7,99 | 0,336 | 4,03 |

# V

## Hépatiques divers

### *PALUDISME. FOIE CARDIAQUE. ANGIOCHOLITE*

#### ANGIOCHOLITE

(*In Mémoire* v. Hoogenhuyze et Verploegh, malade 26, page 263)

**Observation XVI.** — Homme âgé de 54 ans. Angiocholite ; léger mouvement fébrile chaque soir (1).

Régime alimentaire : pain, lait, œufs et bouillies.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 27 janv. 1908. | 1.725 | 17,42 | 0,827 | 8,13 | 0,681 | 7,74 |
| 28 » » | 1.920 | 18,73 | 0,882 | 8,74 | 0,726 | 7,68 |
| 29 » » | 1.790 | 17,95 | 0,773 | 8,37 | 0,636 | 7,58 |
| 30 » » | 1.760 | 17,64 | 0,839 | 8,23 | 0,690 | 7,75 |
| 31 » » | 1.750 | 20,41 | 0,917 | 9,52 | 0,755 | 7,35 |
| 1er fév. » | 1.640 | 19,50 | 0,926 | 9,10 | 0,763 | 7,74 |

#### PALUDISME. ÉPANCHEMENT ASCITIQUE

(Service de M. le Dr Variot, hôpital du Perpétuel Secours)
(Observation communiquée par M. Morza)

**Observation XVII.** — François S..., homme âgé de 43 ans. Pas d'antécédents pathologiques autres que des poussées de paludisme depuis deux ans, après un séjour dans les colonies. Ni syphilis, ni éthylisme avoués. La maladie actuelle a commencé il y a trois mois ; à ce moment, le ventre a commencé à augmenter légèrement de volume. Le malade entre à l'hôpital pour ce

(1) Chez ce malade nous trouvons un coefficient plutôt fort pour le régime ovo-lacté ; mais il faut remarquer qu'il s'agit d'un fébricitant et comme nous le verrons plus loin (page 223), le coefficient et la température décrivent en général des courbes parallèles. Il n'est donc pas certain que l'on doive attribuer ici aux troubles hépatiques l'acidose décélée par le coefficient.

symptôme et quelques troubles digestifs : anorexie, constipation. C'est un homme de forte taille, robuste, au visage coloré, avec un peu de sub-ictère. A la palpation et à la percussion, on trouve un foie de consistance et de dimensions normales. La rate est légèrement hypertrophiée. Le ventre est ballonné, tendu, élargi dans les flancs ; on perçoit assez nettement la sensation de flot pour qu'il n'y ait pas de doute sur l'existence d'un épanchement ascitique, peu considérable d'ailleurs. Rien au cœur, ni aux poumons. Ni sucre, ni albumine dans les urines qui sont à peine un peu plus colorées que l'urine normale.

Le malade est mis au régime lacté absolu et à l'iodure de potassium administré à petites doses (1 gr. par jour).

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 31 mars 1911. | 1.750 | 12,9 | 0,425 | 6,02 | 0,350 | 5,49 |

---

FOIE CARDIAQUE. ASYSTOLIE

*(Période ultime de la maladie)*

(Service du Dr RÉNON, salle Moneret à Necker)

**Observation XVIII.** — Femme T..., 54 ans. Pas d'autres antécédents pathologiques qu'un fibrome utérin opéré il y a dix ans.

La maladie actuelle a débuté il y a cinq ans par de la dyspnée, des palpitations, de l'œdème des membres inférieurs. Etat actuel (20 avril 1910) : la malade est depuis deux mois dans le service et présente de la dyspnée, des palpitations, de la tachycardie et de l'arythmie. L'auscultation du cœur est difficile : on n'entend pas de souffle net. Les poumons sont congestionnés aux bases. Le foie est très gros ; il déborde de plus d'un travers de main les fausses côtes sur la ligne mamelonnaire. Léger sub-ictère des conjonctives. Œdème des membres inférieurs. Les urines qui étaient peu abondantes ont augmenté de volume depuis quelques jours sous l'influence d'une prise de digitale.

Régime alimentaire : exclusivement du lait depuis deux mois.

Le 19 avril, la malade a pris un quart de milligramme de digitaline. Elle est morte quelques jours après la date de l'analyse ci-dessous.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 29 avril 1910. | 1.450 | 9,21 | 0,391 | 4,30 | 0,322 | 6,96 |

### FOIE CARDIAQUE. SYMPHYSE CARDIAQUE

(Service de M. le Dr Hirtz, hôpital Necker)
(Observation communiquée par MM. Delbet et Hirtz à l'Académie de médecine le 5 juillet 1910)

**Observation XIX.** — Il s'agit d'un homme dyspnéique depuis déjà plusieurs mois, ayant eu une première crise d'asystolie en juillet 1909 et entré à Necker en avril 1910 dans un état d'asystolie grave. Il existait du retrait systolique des espaces intercostaux et un mouvement de roulis mais pas de signes nets d'affections valvulaires. Les membres inférieurs étaient le siège d'un gros œdème blanc. Le foie était considérablement augmenté de volume. Le traitement médical n'ayant déterminé qu'une sédation tout à fait minime, le malade fut confié à M. le professeur Delbet qui pratiqua une résection costale et délivra le péricarde de ses adhérences. L'opération amena de suite une amélioration très grande. En quelques jours, l'œdème des jambes disparut, la diurèse s'établit et très rapidement le foie reprit son volume normal.

L'analyse ci-dessous a été faite quatre jours avant l'opération, le malade ne consommant que du lait (3 litres par jour) et un peu de légumes. L'urine contenait une petite quantité d'albumine (0 gr. 20 par litre).

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 7 juin 1910. | 1.390 | 12,49 | 0,314 | 5,83 | 0,259 | 4,25 |

Le coefficient est normal, ce qui tend à démontrer que la congestion passive des organes ne détermine pas d'altération sensible des échanges.

* *
*

De ce faisceau d'observations, je crois pouvoir déduire les enseignements suivants :

1° Certains troubles hépatiques comme la *lithiase biliaire*, le *foie cardiaque* (troubles circulatoires), sont sans influence sur les variations du coefficient de Maillard. Mes lithiasiques (obs. XIV et XVI) ont en effet présenté des valeurs oscillant entre 3 et 5 que l'on peut considérer comme normales pour le

régime lacté qu'ils suivaient. Dans un cas de foie cardiaque (obs. XIX) et chez un paludéen ascitique (obs. XVII), soumis au même régime, j'ai trouvé les valeurs 4,25 et 5,4 normales aussi. Un foie cardiaque (obs. XVII) m'a fourni la valeur 6,96, chiffre élevé pour le régime lacté absolu, mais il s'agit d'une asystolique à la période ultime.

2° Le *cancer du foie* n'élève le coefficient que lorsque le processus tumoral est assez étendu pour avoir profondément altéré la santé générale. C'est ainsi que le rapport $\frac{\text{N de NH}^3}{\text{N de NH}^3 + \text{N d'urée}}$, calculé d'après les analyses de v. Hoogenhuyze et Verploegh, n'est que de 5,14 % dans un cas (obs. IV) de cancer de l'estomac récemment propagé au foie (dans cette observation, si le coefficient s'est élevé après l'opération, c'est, comme nous le verrons dans un chapitre spécial, à la suite de l'intoxication anesthésique ; voir page 238).

Dans deux observations de cancer du foie (obs. II et III), avec, à l'autopsie, disparition presque totale du tissu hépatique normal, ce même coefficient ne s'est élevé qu'à 8 ou 9 %, mais il ne faut pas oublier que les valeurs calculées d'après les chiffres de Hoogenhuyze et Verploegh ne tiennent pas compte des acides aminés. Dans un cas personnel (obs. I), le coefficient de Maillard, établi avec les méthodes de dosages que j'ai adoptées, s'est élevé à 10,62.

3° Enfin, dans presque tous les cas de *cirrhoses* que j'ai examinés, quelle qu'en fût la forme anatomo-clinique, le coefficient de Maillard a présenté des valeurs élevées. Au début de la maladie, le coefficient peut rester voisin de la normale (5,30, obs. VII), mais à la période avancée il s'élève (6,83 ; 7,93, obs. XII), (8, 9,5, obs. X), (10 ; 13 ; 14, obs. IX, obs. V, obs. XI) et peut même dépasser 14 à 15 % (14,57, obs. VI ; 17,60, obs. V). Dans les cas compliqués de tuberculose, le coefficient reste bas (4,11, obs. XIII, régime lacté) ou ne s'élève guère (7,71, obs. VIII, régime mixte). J'étudierai dans un paragraphe spécial (voir plus loin, page 225) cette influence de la tuberculose sur le coefficient.

Il semble, en somme, que dans les maladies du foie, le coefficient de Maillard doive ajouter un nouvel élément d'appréciation médicale des syndromes anatomo-cliniques en donnant une idée de l'état du chimisme hépatique.

Mais les troubles nutritifs ainsi révélés portent-ils bien sur la fonction uréogénétique du foie comme on serait tenté de l'admettre et comme le ferait supposer la dénomination d'*imperfection uréogénique* proposée par L.-C. Maillard pour le coefficient dont j'ai entrepris ici l'étude ?

On a constaté depuis longtemps l'augmentation de l'ammoniurie dans les troubles hépatiques graves ; mais, après avoir pensé qu'il était rationnel de rapprocher ce fait des expériences instituées par les physiologistes pour démontrer la formation de l'urée dans le foie à partir du carbonate d'ammoniaque, on s'est aperçu que l'hyperammoniurie des hépatiques ne saurait être l'expression d'une atteinte portée au pouvoir uréogénique du foie, considéré dans son ensemble. Munzer (1) montra, en effet, dès 1894, que cette ammoniurie des hépatiques baisse sous l'influence du traitement alcalin. Elle traduit donc l'élimination d'acides organiques non oxydés (acidose) et non l'hypo-uréogénèse. Ces acides sont neutralisés par l'ammoniaque, et lorsqu'on offre à l'organisme du carbonate de soude, ils sont rejetés à l'état de sels de sodium et le carbonate d'ammonium provenant de la double décomposition est alors transformé en urée.

Avant que l'on fût bien persuadé que l'hyperammoniurie de certains hépatiques relevait de l'acidose et non de l'insuffisance uréogénétique du foie, MM. Gilbert et Carnot (2) avaient proposé, comme un moyen d'exploration des fonctions hépatiques, « l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale ». Cette épreuve consiste à faire absorber au sujet supposé atteint d'insuffisance hépatique une certaine quantité d'un sel organique d'ammonia-

1. Munzer (*Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, t. XXXIII, p. 193 ; 1894).
2. Gilbert et Carnot. *Les fonctions hépatiques*, 1 vol. Carré et Naud, Paris, 1902.

que (4 à 6 gr. d'acétate d'ammonium par exemple) et à déterminer sur l'urine de la journée correspondante le rapport $\frac{\text{N de NH}^3}{\text{N total}}$ ; l'augmentation de ce rapport, par comparaison avec les journées précédentes, traduirait l'impossibilité pour le foie d'assurer la transformation intégrale des sels ammoniacaux en urée et ainsi mettrait en relief son insuffisance. Cette épreuve a fourni des résultats très inconstants à MM. Ingelrans et Dehon (1) qui l'ont essayée chez 16 malades atteints d'affections hépatiques. Parmi les observations de ces auteurs, il en est une, entre autres, qui ne laisse pas de doutes sur la longue persistance de la fonction uréogénétique du foie.

Il s'agit d'un homme âgé de 56 ans (malade II des observations d'Ingelrans et Dehon) qui était atteint d'une cirrhose atrophique typique à la période terminale. Le malade mourut huit jours après les expériences et l'on trouva à l'autopsie un foie très petit ne pesant que 300 gr. Donc, sans conteste, l'organe était profondément touché.

Le 19 août 1902, le malade a uriné 285 cc. de liquide ne contenant ni sucre ni albumine, mais des pigments biliaires et de l'urobiline. L'ammoniaque a a été dosée et l'on a trouvé : $NH^3$ par litre = 1 gr. 90 ; $NH^3$ des 24 heures = 0 gr. 541 ; rapport $\frac{NH^3}{\text{N total}} = 16{,}6$.

Le 20 août 1902, le malade subit l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale. L'urine correspondant à cette journée représentait 330 cc. Le dosage de l'ammoniaque a donné les nombres suivants : $NH^3$ par litre = 1 gr. 88 ; $NH^3$ par 24 heures = 0 gr. 62. Ces chiffres sont sensiblement égaux à ceux de la journée précédente ; les auteurs qui ont peut-être établi le rapport $\frac{NH^3}{\text{N total}}$ pour la deuxième journée, mais ne le mentionnent pas, en concluent que l'épreuve a été négative.

Dans le cas le plus typique de dégénérescence hépatique, l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale peut donc rester négative. Or, aucun rapport urinaire ne pourrait mieux que celui que j'étudie dans ce travail permettre l'interprétation des résultats de « l'ammoniurie expérimentale ». Les quelques expé-

1. Ingelrans et Dehon. Sur la valeur clinique de quelques signes urinaires considérés comme révélateurs de l'insuffisance hépatique (*Archives de médecine expérimentale*, t. XV, p. 188, 1903).

riences que j'ai faites sur ce point démontrent que l'hyperammoniurie spontanée des hépatiques (ou plutôt de certains hépatiques) n'est que la conséquence de l'acidose, c'est-à-dire d'un état conditionné par la combustion incomplète des acides endogènes. En effet, dans la somme de l'azote uréifiable, la proportion de l'azote non uréifié n'augmente pas après l'ingestion d'un sel d'ammoniaque facilement transformable en carbonate.

Pour les quelques expériences que j'ai faites, voici comment je procédais. Je faisais absorber au malade, en deux ou trois fois dans les 24 heures, un total de 5 à 6 gr. d'acétate d'ammoniaque, c'est-à-dire 25 à 30 gr. de la solution officinale qui, comme chacun sait, est au 1/5e Chaque prise était diluée dans un peu d'eau aromatisée et, pour éviter la transformation de l'acétate en chlorure (non uréifiable) au contact du suc gastrique, je faisais précéder chaque prise de l'absorption d'un verre d'eau alcaline. Trois sujets se plaignirent d'avoir été incommodés par le médicament, les uns présentèrent de la diarrhée, l'autre des sueurs profuses ; je ne rapporterai que les analyses concernant les sujets qui ont supporté sans malaise cette épreuve.

| Date de l'analyse | Numéro de l'observat. | Volume des 24 heures | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | — |
| | | cc. | gr. | gr. | |
| 10 juin 1910. . . | V | 610 | 15,57 | 1,309 | 12,91 |
| 15 — . . | V | 480 | 13,32 | 1,241 | 14,11 |
| 8 juillet 1910. . | VII | 2.100 | 10,28 | 0,306 | 4,98 |
| 7 — . . | XII | 450 | 22,45 | 1,088 | 7,87 |

En comparant ces valeurs du coefficient à celles qu'avaient fournies les mêmes malades en dehors de toute expérimentation, on se rendra compte que l'épreuve de l'ammoniurie a donné 4 fois sur 4 des résultats négatifs.

Ces démonstrations viennent à l'appui de la thèse soutenue par Munzer. Dans un mémoire tout récent, N. Janney (1) vient encore de confirmer ces notions : « L'ammoniaque de l'urine humaine, conclue-t-il, a uniquement pour fonction la neutralisation des composés acides. Quand, à la suite d'administration

1. N. Janney. « Die Ammoniak Ausscheidung im menschlichen Harne bei Zufuhr von Harnstoff und Natron (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXXVI, pp. 99 135, janvier 1912).

de carbonate de soude, cette fonction devient inutile, l'ammoniaque arrive à ne figurer dans l'urine qu'à l'état de traces presque indosables ».

Janney indique en outre dans le même mémoire qu'au cours de l'ictère catarrhal aigu, il y a souvent une véritable acidose. Malheureusement il n'a pas dosé l'urée et n'apprécie l'acidose que par le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total qui, comme nous le verrons au paragraphe suivant, à propos de l'étude comparée des moyens d'évaluer l'acidose diabétique, mesure l'acidose d'une façon bien moins satisfaisante que le coefficient de Maillard déterminé avec les méthodes analytiques que j'ai choisies.

*Dans les maladies du foie, comme dans les autres états pathologiques que j'aurai à examiner, le coefficient de* Maillard *est donc un coefficient d'acidose et non un coefficient d'imperfection uréogénique.*

Un argument de plus en faveur de ce que j'avance m'est fourni par ce que l'on sait du grave syndrome hépatique décrit sous le nom d'atrophie jaune aiguë du foie. On sait que cet état morbide s'accompagne d'une amino-acidurie intense facilement révélée par la précipitation à l'état cristallin, dans l'urine, des acides aminés les moins solubles comme la leucine et la tyrosine. Or, ces acides aminés, dont la destinée normale dans l'organisme est la transformation en urée révèlent-ils ici par leur apparition dans l'urine une aggravation de l'imperfection uréogénique? Nullement. Ils résultent ici d'une *autolyse* de la substance même du foie, comme l'ont établi de nombreuses recherches (1), notamment celles qui ont trait à l'atrophie jaune aiguë du foie consécutive à l'intoxication phosphorée. Ces acides aminés ne devraient donc point intervenir dans un coefficient d'imperfection uréogénique, tandis qu'en tant qu'acides qui, après désamination, auraient été neutralisés par l'ammoniaque, ils figurent à juste titre (grâce au titrage au formol) dans le coefficient d'acidose.

1. Consulter le chapitre « Acute yellow atrophy of the liver », in Wells *Chemical Pathology*, Philadelphie et Londres, 1907, p. 443.

## DIABÈTE

Le diabète est un des syndromes pathologiques où l'état d'acidose a été le plus étudié, car c'est à la suite de cet état que s'y installe la complication la plus redoutable : le coma diabétique.

Si, comme nous le soutenons, le coefficient de L.-C. Maillard est bien un *coefficient d'acidose*, sa détermination et son étude pourront rendre ici de grands services à la clinique.

Mais examinons d'abord la question de savoir si le coefficient peut, comme l'avait supposé Maillard (1), mesurer les « *tendances prédiabétiques* ».

J'ai pu recueillir une observation fort intéressante à ce point de vue, observation que l'on trouvera rapportée en détail au chapitre des obésités (page 198).

Il s'agit d'un obèse à hérédité diabétique très lourdement chargée : grand père maternel diabétique, père diabétique, mère diabétique, sœur obèse. Il est fort légitime de penser, étant données nos connaissances sur la transformation bien établie des hydrates de carbone en graisses (2), que l'obésité, dans ce cas, révèle sans doute un diabète latent. Le prédiabétique, déjà incapable de détruire tout son sucre, éviterait la glycosurie en transformant le sucre non utilisé en graisse. Or chez notre sujet, qui était au régime mixte et consommait peu de viande, j'ai trouvé pour le coefficient de L.-C. Maillard

1. L.-C. Maillard. Son mémoire du *Journal de Physiologie et Pathologie générale* (mars 1909, page 207).
2. Voir Lambling. *Précis de Biochimie*, 1911, p. 379.

les valeurs suivantes : 6,31 ; 4,95 ; 5,91 ; valeurs tout à fait normales pour le régime alimentaire suivi.

Dans ma conception du coefficient de Maillard cela n'a rien d'étonnant. On sait, en effet, que l'état d'acidose n'est pas un phénomène prédiabétique, mais, au contraire, une conséquence de l'utilisation de plus en plus mauvaise des hydrates de carbone. L'acidose peut rester pendant longtemps légère, chez un grand nombre de diabétiques. Le coefficient de Maillard, *coefficient d'acidose*, ne saurait donc mesurer les tendances prédiabétiques.

A l'appui de ce que j'avance, voici une observation où le coefficient de Maillard n'a présenté que des valeurs relativement peu élevées, bien qu'il s'agisse d'un diabète évoluant depuis plus de vingt années. Il n'y avait pas d'acétonurie et les valeurs prises par le coefficient montrent que l'acidose est légère.

### DIABÈTE

(Observation communiquée par mon ami le Dr Rullier).

**Observation I.** — Mme J. R..., âgée de 67 ans Mère morte à 99 ans sans maladies connues ; père mort à 70 ans de coma diabétique. Scarlatine à 9 ans ; angines à répétition entre 20 et 30 ans. A 42 ans, apparition du diabète. En même temps survient une légère albuminurie (jamais plus de 0,50 centigr. par litre).

Le sucre se maintient habituellement entre 30 et 40 gr. par jour, avec une poussée de 120 gr. par litre il y a deux ans. Cette poussée a duré trois mois environ et a coïncidé avec l'apparition d'infection, de diabétides vulvaires, de phlegmon de la grande lèvre, d'abcès amygdaliens, etc., le tout ayant cédé au traitement institué alors. Depuis juillet 1910, début de cataracte à l'œil droit.

Pas d'acétonurie.

Régime mixte.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Sucre par litre | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 28 mars 1911. | 1.520 | 29,3 | 12,67 | 0,552 | 5,91 | 0,455 | 7,14 |
| 31 » | 1.350 | 26,1 | 13,08 | 0,578 | 6,10 | 0,476 | 7,23 |

Dans l'observation suivante, bien qu'elle se rapporte encore à un diabète sans acétonurie, l'acidose est plus élevée (coefficient = 9,11 ; 8,62).

DIABÈTE

(Service de M. le Dr Hirtz. — Salle Chauffard à Necker).

**Observation II.** — P..., homme âgé de 56 ans. Ce malade est entré à l'hôpital pour de l'emphysème ; à l'examen de son urine, on a trouvé une quantité notable de sucre. Il a d'ailleurs les grands symptômes du diabète : polydypsie, polyphagie, polyurie.

Le 10 avril 1910, l'urine contient 39 gr. 5 de sucre par litre et 62 gr. pour l'urine des 24 heures. Le malade est soumis à un régime alimentaire composé de lait (1 litre), pommes de terre (400 gr.), beurre (20 gr.), viandes rôties (300 gr.), légumes verts (épinards ou choux, 300 gr.) et d'œufs (deux par jour). Progressivement la polyurie s'abaisse et le sucre diminue. La glycosurie ne dépasse plus 37 gr. par jour quand le malade quitte l'hôpital le 19 juin 1910.

La recherche de l'acétone dans l'urine est restée négative.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Sucre par litre | Urée par litre | $NH^3$ (F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 12 juin 1910 . | 1.975 | 17,30 | 9,27 | 0,527 | 4,32 | 0,434 | 9,11 |
| 14 » | 2.085 | 15,10 | 7,95 | 0,425 | 3,71 | 0,350 | 8,62 |

On obtient des chiffres comparables aux miens en utilisant les analyses rapportées par von Noorden (1) dans un cas de diabète de gravité moyenne où l'urine ne donnait pas de réaction avec le perchlorure de fer. En calculant le rapport $\frac{\text{N d'ammoniaque}}{\text{N d'ammoniaque} + \text{N d'urée}}$ on trouve ici les valeurs 7,15 et 7,67 pour le régime ordinaire. Le malade ayant absorbé, en plus de son régime, 200 grammes de viande et deux œufs, le rapport s'est élèvé à 9,39 0/0.

Le coefficient prend des valeurs beaucoup plus élevées chez

1. Von Noorden, *Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels*, 2e édition, tome II, p. 88.

les diabétiques en imminence de coma, avec urines renfermant les acides habituellement recherchés dans l'acidose diabétique (acide acétyl-acétique et acide β-oxybutyrique). En voici un exemple :

DIABÈTE

(Observation communiquée par mon parent, le Dr LANTZENBERG).

**Observation III.** — M. C. B..., âgé de 61 ans, diabétique depuis une quinzaine d'années, ne semblait pas trop souffrir de son affection, lorsqu'en mai 1911, à la suite d'un important changement de situation, la mise en faillite de l'affaire qu'il dirigeait, il commença à maigrir énormément en même temps que sa glycosurie, qui s'était maintenue jusque là à 25 ou 30 gr. de sucre par jour, s'éleva à 100 gr. et plus par 24 heures. En juin 1911, l'entourage constata une diminution manifeste des facultés intellectuelles du malade qui était devenu très irascible, se montrait désorienté dans le temps et dans l'espace et maigrissait de plus en plus. C'est à ce moment que mon parent fut appelé à lui donner ses soins et que je pratiquai la première analyse d'urines de la série rapportée ci-dessous. L'urine contenait alors 48 gr. 2 de sucre par litre et donnait déjà, quoique pas si intense que dans la suite, la réaction de l'acide acétyl-acétique. En juillet, les forces diminuent de plus en plus ; le malade soumis au repos est devenu calme, mais il a une invincible tendance au sommeil. A cette époque se place la deuxième analyse. L'urine contient moins de sucre, mais la réaction de l'acide acétyl-acétique est alors très intense. On prescrit du bicarbonate de soude à hautes doses. Les effets de cette médication ne tardent pas à se manifester ; dès le deuxième jour du traitement, la somnolence est moins accusée, l'intelligence moins obnubilée, le malade urine davantage (troisième analyse : réaction de l'acide acétyl-acétique encore très intense). Ce traitement est poursuivi pendant une quinzaine de jours ; le malade accuse lui-même un relèvement de l'état général, l'appétit revient un peu, l'état psychique est meilleur. L'urine donne encore la réaction de l'acide acétyl-acétique lors de la quatrième analyse. Le mois d'août n'est marqué par aucun incident nouveau. Dans les premiers jours de septembre, le malade est repris de sommolence, tombe bientôt dans le coma et meurt le 10 septembre.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Sucre par litre | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | (N)F par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 12 juin 1911. | 2.700 | 48,2 | 13,05 | 0,765 | 6,09 | 0,630 | 9,37 |
| 20 juillet 1911. | 2.400 | 37,8 | 9,27 | 0,867 | 4,33 | 0,714 | 14,16 |
| 26 juillet 1911. | 1.900 | 42,0 | 6,92 | 0,493 | 3,23 | 0,406 | 11,15 |
| 4 août 1911. | 2.150 | 34,5 | 13,31 | 0,649 | 6,26 | 0,532 | 7,83 |

Au moment de l'imminence du coma, le coefficient a atteint dans cette observation la valeur de 14,16. Sous l'influence du bicarbonate de soude le coefficient a baissé parce qu'une partie des acides qui s'éliminaient à l'état de sels ammoniacaux, s'est éliminée sous forme de sels de sodium, et que le carbonate d'ammonium provenant de la double décomposition a pu être transformé en urée (1).

Ceci nous montre une fois de plus qu'il n'y avait imperfection uréogénique que parce qu'il y avait acidose. D'autre part, nous trouvons aussi dans ce fait la raison pour laquelle le coefficient de Maillard ne pourra servir à mesurer l'acidose que chez des malades non soumis au traitement alcalin.

* *
*

Voici enfin une observation complexe de diabète avec cancer du pancréas, ictère et cachexie avancée. Les causes d'acidose étant ici multiples le coefficient atteint le chiffre particulièrement élevé de *27,36*. Il est fort probable que dans ce cas il dut exister une assez forte aminoacidurie que malheureusement je n'ai pas déterminée.

### CANCER DU PANCRÉAS. ICTÈRE ET GLYCOSURIE

Service de M. le Dr Variot. Hôpital du Perpétuel secours
(Observation communiquée par M. Morza).

**Observation I.** — Femme Marie D..., âgée de 66 ans. Rien d'intéressant dans les antécédents héréditaires et collatéraux. Peu de renseignements sur les antécédents personnels. La maladie actuelle a commencé il y a près d'une année. La malade accusa alors un notable amaigrissement, une fati-

1. Le bicarbonate de soude produit une véritable désintoxication en substituant aux sels d'ammoniaque (toxiques) des sels de sodium (peu toxiques). En les citant dans l'ordre des toxicités décroissantes, les corps qui entrent en jeu dans ces réactions se rangent ainsi : acides organiques dont l'existence à l'état libre est incompatible avec la vie ; sels ammoniacaux (toxiques) ; sels de sodium (peu toxiques) ; urée (pas toxique).

gue excessive à l'occasion du moindre effort et une polydypsie marquée. Un médecin appelé alors constata la présence de sucre dans les urines. Il y a trois mois, tandis que ces symptômes s'accusaient de plus en plus, s'est installé un ictère, d'emblée très foncé, qui n'a jamais rétrocédé. Actuellement, la malade est très cachectique. Le foie est très volumineux, il atteint l'ombilic. On ne constate pas d'ascite. La malade présente de la polydypsie et de la polyurie. L'urine, très fortement pigmentée, ne contient pas d'albumine, mais une quinzaine de grammes de sucre (en moyenne) par litre.

Le diagnostic porté est celui de cancer de la tête du pancréas. La malade qui s'alimente peu est au régime mixte.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Sucre par litre | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 12 avril 1911. . | 2.650 | 12,50 | 2,09 | 0,442 | 0,976 | 0,634 | 27,36 |

* *
*

Nous voyons donc, par les quelques observations que j'ai pu recueillir, que le coefficient de Maillard permettra de mesurer l'acidose chez les diabétiques, mesure extrêmement utile car elle fournira au médecin un élément de prévision du coma et l'engagera à se préparer à le combattre.

J'ai dit au début de ce chapitre que l'acidose avait été très étudiée dans le diabète. Il n'est pas sans intérêt de savoir par quels moyens, pour comparer leur valeur à celle du coefficient ici préconisé.

Les communications récemment lues au Congrès français de médecine à Lyon (XX[e] session 1911) sur le coma diabétique donnent une idée assez exacte de l'état actuel de l'étude de l'acidose diabétique. M. Marcel Labbé (1) chargé d'un rapport sur cette importante question y a résumé une opinion assez courante sur *la valeur pronostique comparée des stigmates d'acidose* dans les termes suivants :

« L'acétonurie n'indique pas le danger d'acidose.

« La diacéturie l'indique.

« L'excrétion d'acide β-oxybutyrique le mesure. »

1. Rapports du Congrès français de médecine, XII[e] session, Lyon, 1911, p. 31-32.

On peut admettre les deux premières propositions, mais on conçoit moins bien que l'excrétion du seul acide β-oxybutyrique mesure l'acidose. Cette mesure devrait comprendre *au moins* la somme acide acétylacétique + acide β-oxybutyrique. Mais, outre que le dosage de ces acides dans l'urine est, actuellement encore, particulièrement délicat et imparfait, il est bien certain qu'on n'aboutirait ainsi qu'à une évaluation fort incomplète de l'acidose, car il n'est pas douteux que l'urine des diabétiques acidosiques renferme encore bien d'autres acides (1).

Si nous ignorons quels sont ces acides et si nous savons mal doser les quelques-uns que nous connaissons, nous savons bien par contre que l'organisme lutte contre la dyscrasie acide en neutralisant les acides par l'ammoniaque et en les éliminant à l'état de sels ammoniacaux. L'hyperammoniurie des diabétiques, déjà constatée par Boussingault, a même conduit Stadelmann, cherchant quels étaient les acides combinés à l'ammoniaque, à découvrir l'acide β-oxybutyrique (qu'il isola d'abord à l'état d'acide crotonique).

On a donc pensé à mesurer l'acidose par l'excrétion de l'ammoniaque ; et, les valeurs absolues de l'ammoniaque variant avec la dénutrition azotée, la plupart des auteurs allemands (2) ont adopté comme mesure de l'acidose le rapport $\frac{\text{N d'ammoniaque}}{\text{N total}}$.

Mais on peut penser *a priori* que certaines variations dans les composés azotés de l'urine influeront sur ce rapport, bien que ne paraissant avoir aucune relation avec l'acidose.

C'est ainsi, par exemple, qu'une augmentation de l'excrétion de la créatinine ou des purines diminuera le rapport $\frac{\text{N d'NH}^3}{\text{N total}}$ sans que pour cela l'acidose ait varié.

Le rapport de Maillard, au contraire, sous la forme $\frac{\text{N d'NH}^3}{\text{N d'NH}^3 + \text{N d'urée}}$, élimine les variations des composés azotés n'intervenant pas dans la neutralisation ammoniacale des acides

1. M. L. Blum a annoncé au Congrès de médecine de Lyon (Rapports, p. 99) qu'il étudiait un de ces acides qu'il a réussi à isoler.

2. Consulter von Noorden. *Handbuch*, 2e édition, t. I, p. 114.

non oxydés et est préférable au coefficient allemand comme mesure de l'acidose.

Ceci ressort nettement de l'exemple suivant tiré de l'observation de jeûne bien suivie par Cathcart et que nous avons déjà utilisée en étudiant le coefficient de Maillard dans l'inanition (1).

La colonne A contient les valeurs calculées pour le coefficient $\frac{\text{N d'NH}^3}{\text{N d'NH}^3 + \text{N d'urée}}$; la colonne B, les valeurs de $\frac{\text{N d'NH}^3}{\text{N total}}$, et la colonne C les différences entre les valeurs prises par ces deux rapports.

| | | A $\frac{\text{N d'NH}^3}{\text{N d'NH}^3 + \text{N d'urée}}$ | B $\frac{\text{N d'NH}^3}{\text{N total}}$ | C Différence A—B |
|---|---|---|---|---|
| Régime ovo-lacté | 4 | 4,29 | 3,95 | 0,34 |
| | 5 | 4,16 | 3,72 | 0,44 |
| | 6 | 3,43 | 3,16 | 0,27 |
| Jeûne | I | 4,27 | 3,83 | 0,44 |
| | II | 5,03 | 4,66 | 0,37 |
| | III | 5,61 | 5,32 | 0,29 |
| | IV | 10,37 | 9,51 | 0,86 |
| | V | 13,86 | 12,58 | 1,28 |
| | VI | 14,21 | 12,63 | 1,58 |
| | VII | 17,25 | 14,88 | 2,37 |
| | VIII | 16,27 | 13,99 | 2.28 |
| | IX | 14,94 | 12,95 | 1,99 |
| | X | 13,68 | 12,06 | 1,62 |
| | XI | 10,86 | 9,38 | 1,62 |
| Amidon et crème | 1 | 8,22 | 7,04 | 1,18 |
| | 2 | 13,25 | 9,84 | 3,41 |
| | 3 | 14.97 | 10,91 | 4,06 |
| Régime ovo-lacté | 4 | 4,38 | 3,78 | 0,60 |
| | 5 | 4,47 | 3,83 | 0,64 |

Il est aisé de constater par ce tableau que les écarts entre les deux coefficients proposés comme mesure de l'acidose sont très variables et peuvent à certains moments devenir fort importants. En se rapportant aux analyses de Cathcart on voit que les

1. Voir plus haut, page 165 ; le tableau de chiffres des analyses de Cathcart se trouve dans le *Lehrbuch* d'Abderhalden, 2e édition, page 770. Ce sont les chiffres de ce tableau qui nous ont servi à calculer les valeurs que nous donnons ici.

écarts les plus forts correspondent justement à des accroissements de l'azote purique, de l'azote créatinique ou de l'azote indéterminé, ce qui, en augmentant l'azote total par rapport à l'azote ammoniacal, diminue le coefficient allemand sans toucher au coefficient de L.-C. Maillard.

Je dois enfin rappeler, une fois encore, que les méthodes que j'ai adoptées pour déterminer le coefficient de Maillard le présentent sous la forme $\frac{\text{Azote titrable au formol}}{\text{Azote ammoniacal après hydrolyse dans } MgCl^2}$. Sous cette forme il me semble que le coefficient de L.-C. Maillard — coefficient d'acidose — présente, surtout au point de vue de l'acidose diabétique, quelques avantages sur l'expression primitive de Maillard $\frac{\text{N d'NH}^3}{\text{N d'NH}^3 + \text{N d'urée}}$.

Le dosage au formol fait en effet entrer en ligne de compte les *acides aminés*, dont l'intervention devient très intéressante à la suite de la séduisante théorie du coma diabétique que viennent d'exposer MM. L. Hugonnenq et A. Morel (1) au Congrès de Lyon. L'acidose, suivant cette théorie, ne conduirait au coma qu'indirectement en troublant le métabolisme des substances protéiques. C'est pourquoi l'amino-acidurie qui traduit précisément une perturbation dans la désassimilation azotée me paraît devoir figurer dans un coefficient d'acidose duquel on exige qu'il mette en garde le médecin contre les tendances précomateuses des diabétiques.

Sans doute aussi en tenant compte des acides aminés, le coefficient pourra-t-il continuer à indiquer l'acidose chez ces diabétiques dont parle Lépine (2) et qui s'appauvrissent en chaux car ils finissent par ne plus être en état de neutraliser les acides par l'ammoniaque. Peut-être, chez ces malades, l'acidose finit-elle par inhiber les diastases désaminantes, et les groupes $NH^2$ qui auraient fourni l'ammoniaque nécessaire à la neutralisation des acides passent-ils alors dans l'urine sous forme d'acides aminés.

1. L. Hugonnenq et A. Morel. *La chimie du coma diabétique*, Congrès français de médecine, XII[e] session, Lyon, 1911, pp. 12-21.
2. Lépine. *Le diabète*, page 543.

Il est assez probable que l'étude des coefficients de Maillard, sous la forme primitive et sous la forme que j'ai adoptée, pourra rendre des services dans l'exploration des régions encore peu connues de la nutrition diabétique et guider le médecin dans l'institution d'une diète et d'une thérapeutique rationnelles.

**En résumé**, le coefficient de Maillard, sous la forme que j'ai adoptée, fournit une mesure de l'acidose diabétique préférable à tous les moyens antérieurement préconisés.

Il ne doit être recherché que chez les malades non soumis au régime des alcalins.

Il ne mesure pas les tendances prédiabétiques, mais il met en garde contre les tendances précomateuses.

## OBÉSITÉ

« L'étude de la nutrition chez l'obèse est encore entourée de beaucoup d'obscurité » (1). Cependant, il semble bien établi qu'il y a non pas une obésité mais des obésités. Je crois, à ce point de vue, que le coefficient de MAILLARD rendra des services dans l'étude des ces syndromes en permettant d'établir déjà une première division en obésités avec acidose et obésités sans acidose. Première division sans doute intéressante au point de vue des indications thérapeutiques, les obésités par troubles des sécrétions internes paraissant devoir figurer parmi les obésités avec acidose.

J'ai pu étudier le coefficient chez trois obèses. Deux (obs. I et obs. II) ont présenté des valeurs normales pour leur régime alimentaire ; chez le troisième (obs. III), le coefficient a révélé une acidose assez notable. Cette troisième observation concerne précisément une polyglandulaire.

Je rappelle enfin l'intérêt que présente mon observation I. La lourde hérédité diabétique de ce malade n'a point retenti encore sur son coefficient d'acidose et cela nous a fourni un argument non négligeable, lorsque nous avons étudié la signification du coefficient de MAILLARD chez les diabétiques : il mesure l'acidose et peut révéler les tendances au coma, mais ne saurait indiquer, comme l'avait *a priori* pensé MAILLARD, les *tendances prédiabétiques*.

1. J. CASTAIGNE et F. RATHERY. *Le livre du médecin, Diabète, Goutte, Obésité.* Paris, Poinat, 1912, p. 237.

OBÉSITÉ

**Observation I.** — Mon ami, M. le Dr G. R .., âgé de 31 ans, a des antécédents héréditaires et collatéraux assez chargés. Son grand-père maternel, rhumatisant et diabétique, est mort à 78 ans de coma diabétique. Son père, diabétique pendant 20 ans, est mort à 58 ans dans une crise d'angine de poitrine Sa mère est diabétique depuis 25 ans. Sa sœur est obèse. Lui-même, à part la dothiénentérie, la rougeole et la varicelle dans l'enfance, jouit d'une santé en général assez bonne, mais il est très fortement obèse. Il pèse 87 k. 5 et sa taille n'est que de 1 m. 65.

Ses urines ne contiennent ni albumine ni sucre. Il était intéressant de déterminer le coefficient de ce sujet pour voir si le coefficient de Maillard pouvait permettre de dépister un état prédiabétique que mon ami, en raison de son ascendance et de son obésité même, est en droit de redouter.

Le Dr R.. est au régime mixte et consomme peu de viande.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 heures | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 6 mars 1911 . | 1.300 | 16,02 | 0,612 | 7,47 | 0,504 | 6,31 |
| 28 » | 1.400 | 16,67 | 0,493 | 7,78 | 0,406 | 4,95 |
| 31 » | 1.400 | 20,04 | 0,714 | 9,35 | 0,588 | 5,91 |

Le coefficient, loin d'être élevé et de déceler une tendance à la dyscrasie acide, est plutôt faible. Chez ce sujet, ni son obésité personnelle, ni son hérédité diabétique ne semblent influer gravement sur sa nutrition.

---

OBÉSITÉ

(Malade de la polyclinique H. de Rothschild).

**Observation II.** — A. Sim..., homme âgé de 40 ans, à part la fièvre typhoïde contractée à 5 ans, n'avait jamais été malade, quand il y a dix ans il fut pris d'une crise de rhumatisme articulaire qui l'obligea au repos pendant quelques semaines. C'est de cette crise rhumatismale que date son anormal engraissement. Il y a dix ans, il pesait 85 kilos, il en pèse actuellement 165 A noter qu'il est le seul obèse de sa famille ; ses ascendants et ses collatéraux étaient ou sont plutôt maigres. Quand le malade s'est présenté à l'hôpital, il était absolument impotent ; la masse adipeuse de son ventre tombait « en tablier » sur ses cuisses ; la marche était fort pénible. Le

Dr Desjardins taillant en pleine graisse a débarrassé ce malade d'un paquet adipeux pesant 12 kgs et refait une paroi abdominale à cet éventré.

A l'époque des analyses rapportées ci-dessous, environ deux mois après l'opération, le malade ne pèse plus que 138 kilos ; ainsi allégé et mieux soutenu par sa sangle abdominale, il marche plus aisément.

Régime mixte ; le malade est gros mangeur, bien qu'il restreigne son appétit.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 heures | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 4 avril 1911. . | 2.150 | 16,62 | 0,688 | 7,76 | 0,567 | 6,80 |
| 11 » | 2.670 | 16,58 | 0,544 | 7,74 | 0,448 | 5,47 |

OBÉSITÉ

**Observation III.** — Louise F..., dont on trouvera l'observation un peu plus détaillée page 207 (états thyroïdiens) est fortement obèse. Agée de 31 ans, elle pèse 112 kilos et ne mesure que 1 m. 43. C'est une malade fort complexe présentant des troubles nombreux de l'appareil endocrinique. Je ne rapporte ici que les analyses exécutées avant tout traitement. Régime alimentaire mixte.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 heures | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 23 janvier 1911. | 850 | 18,06 | 1,241 | 8,43 | 1,022 | 10,81 |
| 24 » | 1.000 | 19,41 | 1,156 | 9,06 | 0,952 | 9,51 |

# ÉTATS THYROIDIENS

C'est à mon éminent maître et ami, le Dr Léopold-Lévi, dont j'ai pendant plusieurs années suivi la consultation à la Polyclinique H. de Rothschild, que je dois d'avoir été initié à l'un des chapitres les plus intéressants de la médecine moderne, celui de la physio-pathologie des glandes à sécrétion interne. Dans une abondante suite de travaux dont quelques-uns ont été publiés en collaboration avec le Dr H. de Rothschild, le Dr Léopold-Lévi s'est efforcé à mettre en lumière le rôle des sécrétions glandulaires dans les processus pathologiques et quelques-unes de ses descriptions cliniques, celle de l'instabilité thyroïdienne, par exemple, sont désormais classiques. Je suis heureux d'exprimer ici à mon bienveillant éducateur mes sentiments de profonde reconnaissance.

C'est plus particulièrement l'étude des dysthyroïdies qui a attiré l'attention du Dr Léopold-Lévi. Chez quelques-uns de ses malades que j'ai suivis au point de vue urinaire, j'ai pu constater l'influence de la glande thyroïde et les effets très manifestes de la médication thyroïdienne sur le métabolisme général et principalement sur l'excrétion de l'azote. J'ai, entre autres faits, pu observer à différentes reprises l'augmentation de la diurèse et le relèvement du rapport azoturique chez la plupart des hypothyroïdiens soumis au traitement. Ces indications que j'avais réunies il y a quelques années m'ont conduit à rechercher les variations du coefficient de Maillard chez les thyroïdiens.

## Myxœdème

Caractérisé anatomo-pathologiquement par l'agénésie ou par l'atrophie complète du corps thyroïde, le myxœdème représente la forme maxima de l'hypothyroïdie. C'est une affection qui ne se présente qu'assez rarement dans la clinique banale et quand pour ces recherches j'ai voulu observer quelque cas de myxœdème, je dus m'adresser à un établissement spécial qui hospitalise les sujets arriérés, la Fondation Vallée. M. le Dr Nageotte, médecin de cet établissement, mit à ma disposition, avec une obligeance dont je tiens à le remercier, les myxœdémateuses de son service.

Suivant une coutume qui remonte au temps où le Dr Bourneville dirigeait la Fondation Vallée, les myxœdémateuses de cette institution sont régulièrement soumises au traitement opothérapique, par les glandes fraîches, trois fois par an. Chaque période de traitement dure deux mois et est séparée de la suivante par une période de deux mois de repos. Quand je me présentai à la Fondation Vallée, en avril 1911, j'appris de la très complaisante surveillante, Mme Bohain, que les myxœdémateuses venaient précisément de commencer, depuis le 1er mars précédent, le traitement opothérapique. Il fut alors convenu que le traitement serait prolongé pendant quelques jours encore pour me permettre de faire une première série de prélèvements d'urines, et qu'un certain temps après la suspension, je procéderai à de nouveaux prélèvements.

Mes analyses sont réparties dans deux séries : l'une s'arrêtant au 18 avril 1911 concernant des malades en traitement depuis le 1er mars 1911 ; l'autre concernant les mêmes malades ne recevant plus le traitement depuis le 18 avril 1911.

Les six malades de la Fondation Vallée répondent à la description classique du myxœdème congénital. Ce sont des arriérées physiques et mentales. Elles présentent toutes, à des degrés divers, la petitesse de la taille, la bouffissure, l'aspect spécial de la peau (qui est rude, parcheminée), le mauvais

développement du système osseux, des dents, du système pileux, de l'appareil génital, l'apathie et la torpeur intellectuelle, dont l'ensemble est si caractéristique du myxœdème. Toutes hospitalisées depuis longtemps à la Fondation Vallée, elles ont été l'objet de soins continus pour l'amélioration de leur état physique et mental. Soumises au traitement thyroïdien sous des formes diverses, greffes tibiales, ingestion de glandes fraîches, elles ont d'une façon très variable bénéficié de l'opothérapie. Certaines, les plus âgées, semblent n'en plus bénéficier. D'autres y sont très sensibles, deviennent plus actives, apprennent mieux (car elles suivent des cours), se désinfiltrent, sont réglées, pendant le traitement ; en général, celles qui bénéficient le plus du traitement, retombent très vite dès qu'on l'a suspendu. Ces quelques indications générales me permettront de ne signaler à propos de chacune de ces malades que les particularités individuelles que m'a signalées Mme Bohain, surveillante du service, qui connaît quelques-unes d'entre elles depuis plus de quinze années.

Au point de vue alimentaire, toutes ces malades sont au régime mixte, sont en général petites mangeuses et consomment peu de viande.

**Observation I.** — Marcelle L...., âgée de 19 ans. Entrée à la Fondation il y a onze ans, était alors gâteuse. S'est beaucoup améliorée avec le traitement. S'améliore encore, mais retombe très vite, après 15 jours de suspension. C'est la moins inintelligente de la série. A appris à lire et à écrire. Est réglée depuis huit mois.

Taille : 1 m. 35. Poids : 40 kgr. 5.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Pendant le traitement* | | | | |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 13 avril 1911. | 1.000 | 20,20 | 0,850 | 9,38 | 0,700 | 6,94 |
| 18 — . | 1.000 | 20,16 | 0,901 | 9,40 | 0,742 | 7,31 |
| | | *Sans traitement* | | | | |
| 25 — . | 1.000 | 15,98 | 0,714 | 7,46 | 0,588 | 7,30 |
| 28 — . | 750 | 18,24 | 0,799 | 8,51 | 0,658 | 7,17 |
| 4 mai 1911 . | 1.000 | 16,38 | 0,918 | 7,54 | 0,756 | 9,00 |
| 12 — . | 750 | 15,40 | 0,833 | 7,19 | 0,686 | 8,71 |

**Observation II.** — La nommée I..., âgée de 18 ans, a l'aspect d'un enfant de 8 ans. Elle est maladroite, apathique et somnolente au maximum. Elle est tout à fait inintelligente, ne sait et ne saura sans doute jamais lire ni écrire. Elle bénéficie beaucoup, côté physique, du traitement thyroïdien, mais retombe très vite dès qu'on l'a interrompu.

Taille : 1 m. 20. Poids : 27 kilos.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Pendant le traitement* | | | | |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 13 avril 1911. | 750 | 14,37 | 0,612 | 6,70 | 0,504 | 6,99 |
| 18 — . | 1.000 | 12,51 | 0,561 | 5,83 | 0,462 | 7,33 |
| | | *Sans traitement* | | | | |
| 25 — . | 1.000 | 9,98 | 0,391 | 4,65 | 0,312 | 6,27 |
| 28 — . | 1.000 | 8,97 | 0,442 | 4,18 | 0,364 | 8,00 |
| 4 mai 1911 . | 1.500 | 6,46 | 0,331 | 3,01 | 0,273 | 8,29 |

---

**Observation III.** — La nommée Aline K..., âgée de 20 ans, est hospitalisée depuis l'âge de 4 ans à la Fondation Vallée. Elle a actuellement, par sa taille, par ses connaissances et ses jeux, l'aspect d'un enfant de 7 à 8 ans. Ses seins sont développés, mais elle n'est pas réglée. Elle est extrêmement constipée et frileuse. A ces deux points de vue, de même que pour son infiltration, elle bénéficie beaucoup du traitement opothérapique ; en vieillissant, la rechute après les interruptions de traitement est moins rapide qu'auparavant ; elle est très nette cependant déjà après 10-12 jours. A noter que, pendant le traitement, son appétit augmente beaucoup.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Pendant le traitement* | | | | |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 13 avril 1911. | 1.750 | 12,73 | 0,552 | 5,49 | 0,455 | 7,64 |
| 18 — . | 2 750 | 7,77 | 0,357 | 3,62 | 0,294 | 7,50 |
| | | *Sans traitement* | | | | |
| 28 — . | 1.500 | 9,22 | 0,467 | 4,30 | 0,385 | 8,20 |
| 4 mai 1911 . | 1.750 | 11,50 | 0,535 | 5,37 | 0,441 | 7,59 |
| 12 — . | 1.000 | 15,40 | 0,748 | 7,19 | 0,616 | 7,89 |

---

**Observation IV.** — La nommée Marie G. âgée de 30 ans, est hospitalisée depuis août 1894. Présente au maximum tous les signes du myxœdème. Est réglée très abondamment. Mentalité très inférieure : n'a jamais pu apprendre à lire. Bénéficie peu du traitement qui la rend à peine un peu plus active, un peu plus vive.

Taille : 1 m. 33. Poids : 36 kilos

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *Pendant le traitement* | | | |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 13 avril 1911. | 1.200 | 15,03 | 0,748 | 7,01 | 0,616 | 8,07 |
| 18 — . | 1.000 | 17,52 | 0,935 | 8,22 | 0,770 | 8,56 |
| | | | *Sans traitement* | | | |
| 28 — . | 1.250 | 9,96 | 0,518 | 4,64 | 0,427 | 8,41 |
| 4 mai 1911 . | 1.500 | 7,81 | 0,416 | 3,64 | 0,343 | 8,59 |

**Observation V.** — La nommée Blanche H..., actuellement âgée de 19 ans, est entrée à la Fondation à l'âge de 4 ans. Très peu intelligente, cause peu, a le caractère et les jeux d'un enfant de 3 à 4 ans. Bénéficie beaucoup du traitement, mais retombe très vite ensuite.

Taille : 1 m. 22. Poids : 27 kilos.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *Pendant le traitement* | | | |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 13 avril 1911. | 1.250 | 11,3 | 0,484 | 5,27 | 0,399 | 7,03 |
| | | | *Sans traitement* (1) | | | |
| 25 — . | 1.250 | 7,35 | 0,340 | 3,43 | 0,280 | 7,54 |
| 28 — . | 1.250 | 8,40 | 0,425 | 3,92 | 0,350 | 8,19 |
| 4 mai 1911 . | 1.250 | 11,85 | 0,552 | 5,53 | 0,455 | 7,60 |
| 12 — . | 1.000 | 12,80 | 0,612 | 5,97 | 0,404 | 7,78 |

**Observation VI.** — La nommée W..., entrée en juin 1890 à la Fondation, est âgée de 36 ans. A son arrivée, outre son mxyœdème, elle présentait des

1. Cette malade a interrompu le traitement dès le 14 avril parce que, à cette date, elle fut autorisée à l'occasion des fêtes de Pâques, à passer quelques journées dans sa famille.

accidents syphilitiques au nez et au cuir chevelu. Elle est régulièrement réglée depuis 1903. Peu intelligente, n'a jamais pu apprendre à lire. Comme elle ne bénéficiait plus du traitement opothérapique, on ne le lui appliquait plus depuis 1908 ; ce n'est qu'au début de cette année qu'elle y fut à nouveau soumise.

Taille : 1 m. 32. Poids : 40 kilos.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$ F) par litre | N de l'urée par litre | N F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Pendant le traitement* | | | | |
| 18 avril 1911. | cc. 500 | gr. 15,68 | gr. 0,799 | gr. 7,32 | gr. 0,658 | 8,24 |
| | | *Sans traitement* | | | | |
| 28 . — . | » | 10,93 | 0,646 | 5,10 | 0,532 | 9,44 |
| 4 mai 1911 . | 750 | 17,16 | 0,901 | 8,00 | 0,742 | 8,48 |

## Instabilité thyroïdienne

Les observations suivantes concernent des sujets non exclusivement orientés vers l'hypothyroïdie ou vers l'hyperthyroïdie mais chez lesquels il y a coexistence, imbrication si l'on peut dire, des symptômes d'hypo et des symptômes d'hyperthyroïdie. Ces malades répondent au type clinique décrit par Léopold-Lévy sous le nom d'instabilité thyroïdienne. C'est sur le terrain de l'instabilité thyroïdienne qu'évoluent le rhumatisme chronique, l'asthme, les dermatoses, etc., affections autrefois rattachées aux troubles du « neuro-arthritisme ». Sans vouloir insister ici sur le côté clinique de la pathologie glandulaire, je ferai remarquer que le plus souvent les instables thyroïdiens ne sont pas des thyroïdiens purs ; assez généralement (c'est le cas pour quelques malades des observations ci-dessous) leur dystrophie thyroïdienne traduit l'instabilité, l'hyperfonctionnement ou l'hypofonctionnement d'une, de plusieurs glandes, ou de l'appareil glandulaire tout entier. L'on sait bien aujourd'hui que les glandes endocrines sont reliées entre elles par une sorte de synergie physiologique et que la déchéance de l'une d'elles détermine souvent soit la suractivité compensatrice,

soit la subactivité synergique d'une ou de plusieurs autres (syndromes thyro-ovarien, thyro-hypophysaire, etc.). Chez ces malades complexes, il se peut fort bien que les lésions thyroïdiennes ne soient que secondaires, réactionnelles; comme la pathologie de la glande thyroïde est mieux connue que celle des autres glandes à sécrétion interne, qu'on sait mieux en rechercher les symptômes, le clinicien s'arrête surtout aux troubles thyroïdien et prescrit l'opothérapie thyroïdienne ; sans doute réalise-t-il souvent ainsi « l'opothérapie indirecte ».

Quoi qu'il en soit, quelque complexes qu'ils puissent sembler au point de vue clinique, les malades de cette série vont nous fournir d'importantes indications sur le rôle de la glande thyroïde dans la nutrition.

### INSTABILITÉ THYROÏDIENNE. ASTHME DES FOINS

**Observation VII.** — Marie R., âgée de 41 ans, vient consulter le 16 février 1911 pour des crises d'étouffement survenant trois ou quatre fois par jour depuis 18 mois. Ces crises que provoquent les moindres poussières s'accompagnent d'éternuements et d'un écoulement nasal continus. Il s'agit d'un asthme des foins. On trouve en outre chez cette malade un mélange des signes de l'hypo et de l'hyperthyroïdie. Le cou est gros et le corps thyroïde volumineux.

Après quelques jours réservés à mes examens urinaires, la malade fut mise au traitement thyroïdien et assez rapidement se trouva améliorée. Dès les premiers jours du traitement, les crises s'espacèrent et devinrent de moins en moins fortes. Du 5 au 20 avril, sous l'influence de l'opothérapie, elle n'a pas eu une seule crise et nous disait alors, en parlant de son état général, qu'elle se trouvait améliorée « d'au moins 80 0/0 ».

Régime alimentaire mixte.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine par 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Avant traitement* | | | | |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 17 février 1911. | 1.050 | 19,97 | 0,748 | 9,32 | 0,616 | 6,09 |
| 18 — . | 1.050 | 18,08 | 0,699 | 8,44 | 0,658 | 7,23 |
| 20 — . | 950 | 18,27 | 0,816 | 7,53 | 0,672 | 7,30 |
| | | *Pendant le traitement* | | | | |
| 25 mars 1911 . | 1.200 | 17,27 | 0,493 | 8,06 | 0,406 | 4,79 |
| 20 avril 1911 . | 1.100 | 18,98 | 0,629 | 8,86 | 0,518 | 5,52 |

### INSTABILITÉ THYROÏDIENNE

**Observation VIII.** — Louise B.... âgée de 38 ans, vient consulter pour des vertiges, des angoisses, des bourdonnements d'oreille survenus en même temps, il y a quatre ans, à la suite d'une grande émotion.

On relève chez cette malade de nombreux signes thyroïdiens. Elle est très frileuse; les pieds et les mains sont toujours glacés. Elle est très constipée, n'a jamais de selles sans prendre des laxatifs. Elle est apathique somnolente, toujours fatiguée. Elle est très nerveuse, émotive, rit et pleure facilement. Elle se plaint de malaises continus survenant quelques jours avant et quelques jours après ses règles. Le corps thyroïde, pas très volumineux, n'est saillant que pendant les efforts. La malade est mise au traitement thyroïdien à petites doses (mars 1911).

Régime alimentaire mixte.

*Analyses avant le traitement*

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 4 mars 1911 . | 980 | 18,81 | 0,731 | 8,77 | 0,602 | 6,41 |
| 6 — . | 1.200 | 14,34 | 0,629 | 6,69 | 0,518 | 7,18 |

Dès les premières semaines du traitement, la malade accuse une grande amélioration. Elle a moins de vertiges, est moins lasse, moins frileuse, plus calme, dort mieux, est moins constipée. Seuls les bourdonnements d'oreilles persistent.

Les analyses indiquent un grand abaissement du coefficient.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 13 avril 1911 . | 1.200 | 25,84 | 0,817 | 12,06 | 0,714 | 5,58 |
| 27 — . | 1.300 | 29,29 | 0,697 | 13,67 | 0,574 | 4,02 |

### INSTABILITÉ THYROÏDIENNE. INSUFFISANCE OVARIENNE. OBÉSITÉ

**Observation IX.** — Louise F..., âgée de 31 ans, est fortement obèse; elle mesure 1 m. 43 et pèse 112 kilos. C'est pour son obésité et des douleurs dans la région précordiale qu'elle vient consulter pour la première fois, le 21 janvier 1911. Elle accuse en outre une série de troubles relevant de la pathologie glandulaire. Côté thyroïdien, c'est une instable thyroïdienne; côté ovarien, c'est une insuffisante.

Les premières analyses d'urines que j'ai faites chez cette malade, analyses que j'ai rapportées page 199 et que je mentionne plus bas indiquent un coefficient d'acidose particulièrement élevé. L'urine ne contient ni sucre, ni albumine, ni pigments anormaux.

La malade fut d'abord soumise au traitement thyroïdien à petites doses : elle fut améliorée à beaucoup de points de vue, quant à sa constipation, à ses bouffées de chaleur, quant à la solidité de ses dents qui se déchaussaient fortement, mais pas quant à son obésité. On essaya sans succès l'opothérapie hypophysaire ; une analyse d'urine pratiquée à ce moment (9 mars 1911) montra que le coefficient continuait à être très élevé. Après quelques tâtonnements pour les doses, le traitement thyroïdien a été repris. Continué jusque lors (décembre 1911) avec une courte interruption de temps à autre, il a beaucoup amélioré la malade à différents points de vue (retour à peu près régulier des règles qui, lors de la première visite avaient disparu depuis un an, mais l'obésité n'a pas varié ; le 9 décembre 1911, la malade pèse encore 112 kilos.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH_3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Avant traitement* | | | | |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 23 janvier 1911. | 850 | 18,06 | 1,241 | 8,43 | 1,022 | 10,81 |
| 24 — . | 1.000 | 19,41 | 1,156 | 9,06 | 0,952 | 9,51 |
| | | *Pendant le traitement* | | | | |
| 9 mars 1911 . | 920 | 16,92 | 1,224 | 7,89 | 1 008 | 11,31 |
| 16 mai 1911 . | 1 200 | 14,01 | 0,646 | 6,54 | 0,532 | 7,52 |
| 29 juin 1911 . | 1.200 | 21,66 | 0,816 | 10,11 | 0,672 | 6,23 |
| 25 juillet 1911. | 1.500 | 21,77 | 0,918 | 10,16 | 0,756 | 6,92 |

INSTABILITÉ THYROÏDIENNE A MAXIMUM D'HYPOTHYROÏDIE. RHUMATISME CHRONIQUE DÉFORMANT. SCLÉRODERMIE. ADDISSONNISME

**Observation X.** – Henriette R..., âgée de 31 ans, est une malade fort complexe qui s'est présentée à l'hôpital pour du rhumatisme chronique déformant en évolution depuis deux ans. Les articulations des pieds, des genoux, des épaules, des poignets et des doigts sont prises et leurs mouvements sont très limités. Ce n'est que très péniblement que le malade parvient à se traîner d'une pièce dans une autre. On constate en outre la présence de nombreuses zones sclérodermiques disséminées un peu sur tout le corps (aux mains, aux avant-bras, sur le thorax, à la face). La peau en général très pigmentée en brun est par place noirâtre ; aux bras et au cou existent des zones de vitiligo. Du côté thyroïdien on relève de nombreux

signes parmi lesquels : un mauvais développement pilaire, le signe du sourcil, des œdèmes localisés, de la frilosité, une opiniâtre constipation, du nervosisme, une certaine émotivité, etc. Rien au cœur, rien au foie, rien aux reins.

Avant la mise en traitement, on procède à deux analyses exécutées à deux jours d'intervalle, la malade étant au régime alimentaire mixte.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | — |
| 16 janvier 1911. | 900 | 16,41 | 0,731 | 7,65 | 0,602 | 7,28 |
| 18 — . | 1 000 | 24,53 | 0,995 | 11,43 | 0,819 | 6,68 |

La malade est soumise pendant quelque temps à l'opothérapie surrénalienne sans grand succès. On adopte alors le traitement thyroïdien donné à la dose de 10 centigr. de glande sèche par jour. Après quelques semaines, la malade accuse une légère amélioration ; elle n'est plus constipée ; ses douleurs n'ont pas diminué, mais certains mouvements du cou et des jambes sont exécutés plus facilement. L'analyse d'urine faite pendant cette période témoigne d'une notable augmentation de la diurèse. Le coefficient n'a guère varié toutefois.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | — |
| 25 février 1911. | 1.650 | 15,00 | 0,680 | 7,00 | 0,560 | 7,40 |

Le traitement est continué avec de temps à autre une interruption de quelques jours. L'état général s'améliore, mais les douleurs continuent à être très vives ; les mouvements de quelques articulations deviennent un peu plus faciles ; ainsi la malade réussit à monter les marches d'un escalier, ce qu'elle ne pouvait plus faire depuis longtemps. Les analyses suivantes indiquent un abaissement très considérable du coefficient, attribuable sans aucun doute au traitement thyroïdien.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | — |
| 6 avril 1911 . | 1.500 | 18,36 | 0,561 | 8,56 | 0,462 | 5,11 |
| 11 — . | 1.500 | 16,32 | 0,612 | 7,61 | 0,504 | 6,20 |

### INSTABILITÉ THYROÏDIENNE A MAXIMUM D'HYPOTHYROÏDE. ADIPOSE DOULOUREUSE. INSUFFISANCE OVARIENNE

**Observation XI.** — Marie B., âgée de 44 ans, a subi il y a six mois l'opération de l'hystérectomie totale pour une salpingite double. Vient consulter pour différents troubles apparus peu après l'opération. Il y a huit mois qu'elle a commencé à grossir énormément ; actuellement elle présente sur différentes parties du corps, dans le dos, aux fesses, aux cuisses, aux jambes, de gros paquets adipeux très douloureux au toucher (maladie de Dercum). Elle est frileuse, a des bouffées de chaleur, est très constipée et rend des membranes dans ses selles ; elle souffre violemment du ventre. Est toujours fatiguée. Ses cheveux tombent. Est sujette aux poussées d'eczéma, à l'urticaire. Quelques battements de cœur. Pouls à 96.

Venue à la consultation pour la première fois le 9 mars 1911, cette malade ne commença le traitement thyroïdien que huit jours plus tard la première semaine ayant été consacrée à nos recherches préliminaires. Dans la suite, cette malade ne s'est présentée à nous qu'assez irrégulièrement, réclamant chaque fois le traitement opothérapique qui, disait-elle, l'améliorait quant à ses douleurs, sa constipation et sa lassitude.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *Avant traitement* | | | |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 11 mars 1911 | 1.000 | 21,90 | 1,275 | 10,22 | 1,050 | 9,31 |
| 14 — | 1.100 | 21,66 | 1,156 | 10,11 | 0,952 | 8,60 |
| 16 — | 960 | 21,77 | 1,088 | 10,16 | 0,896 | 8,10 |
| | | | *Pendant le traitement* | | | |
| 6 mai 1911. | 1.150 | 19,62 | 0,952 | 9,15 | 0,784 | 7,88 |
| 6 janvier 1912. | 1.250 | 22,50 | 0,850 | 10,50 | 0,700 | 6,25 |

### INSTABILITÉ THYROÏDIENNE A MAXIMUM D'HYPERTHYROÏDIE. INSUFFISANCE OVARIENNE.

**Observation XII.** — Delphine B., âgée de 50 ans, vient consulter pour des crises asthmatiformes, des battements de cœur et tout un état général mauvais N'est plus réglée depuis trois ans ; c'est depuis ce temps qu'elle a commencé à grossir beaucoup. Elle a toujours souffert de fréquentes migraines et continue à en souffrir tous les mois comme au moment de ses règles. Les mains sont toujours chaudes et moites, le visage congestionné ; malgré

cela, frissons fréquents. Elle a été soignée à différentes reprises pour un eczéma qui disparaît puis revient par intermittences. Ses paupières sont le siège d'un œdème transitoire ; elle a présenté de temps à autre de la bouffissure passagère de la face. Ses cheveux sont blancs : ils ont commencé à blanchir vers l'âge de 30 ans ; ils tombent beaucoup. Signe du sourcil. Les dents se déchaussent. Le caractère est instable : la malade très émotive pleure facilement ; elle a des angoisses, des pressentiments. Le cou est volumineux, le corps thyroïde développé surtout d'un côté. Le pouls est à 80.

Soumise au traitement thyroïdien, elle en a bénéficié énormément dès les premiers cachets.

Régime mixte.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| *Avant traitement* | | | | | | |
| 27 février 1911. | 1.400 | 14,97 | 0,527 | 6,98 | 0,434 | 5,84 |
| 2 mars 1911. | 1.000 | 16,50 | 0,629 | 7,70 | 0,518 | 6,29 |
| *Pendant le traitement* | | | | | | |
| 23 mars 1911. | 1.300 | 16,56 | 0,476 | 7,73 | 0,392 | 4,82 |
| 13 avril 1911. | 1.200 | 22,71 | 0,561 | 10,60 | 0,462 | 4,17 |

*
* *

Deux notions importantes se dégagent de ces recherches :

1° Le coefficient de Maillard présente des valeurs élevées dans le myxœdème ;

2° L'opothérapie thyroïdienne détermine l'abaissement de l'acidose.

En effet, chez nos myxœdémateuses nous notons, en dépit d'un régime peu riche en viande, le chiffre élevé de *8,02* comme valeur moyenne du coefficient pour la période sans traitement, tandis que pour la période du traitement, le calcul donne le nombre *7,56* plus rapproché de la normale. D'autre part, sous l'influence du traitement thyroïdien, on voit, dans la série des instables thyroïdiens, le coefficient s'abaisser parfois jusqu'à des valeurs notablement inférieures à la normale (5,52 et 4,79 dans l'obs. VII ; 5,58 et 4,02 dans l'obs. VIII ; 4,82 et 4,17 dans l'obs. XII).

L'indication pratique qu'on peut tirer de ces résultats, c'est qu'il ne serait peut-être pas dépourvu d'intérêt d'essayer la

médication thyroïdienne dans les affections s'accompagnant d'acidose (cirrhoses hépatiques, diabète, etc.). Je n'ai pas de renseignements plus directs sur ce point, mais je crois qu'il y a là quelque chose à tenter.

En ce qui concerne l'hyperammoniurie dans le myxœdème (forme maxima de l'insuffisance thyroïdienne), ce que j'ai observé concorde bien avec ce que certains auteurs ont remarqué chez l'animal après l'ablation totale ou partielle de l'appareil thyroïdien. Coronedi et Luzzato (1) ont signalé les premiers que l'urine des chiens thyroïdectomisés contient une proportion très élevée d'ammoniaque. Underhill et Saïki (2) ont fait la même observation et noté, fait intéressant, la présence d'acide diacétique dans l'urine des animaux ayant subi la thyro-parathyroïdectomie totale. Dans un mémoire ultérieurement publié en collaboration avec Hilditch (3), Underhill a essayé de donner aux parathyroïdes, sans expériences bien convaincantes d'ailleurs, un rôle prépondérant dans la production de cette acidose. Les recherches récentes de L. Morel (4) montrent plus clairement que les précédentes que, chez le chien du moins, la parathyroïdectomie suffit à déterminer l'acidose. Sur des chiens paraéthyroïdés, Morel a constaté :

Dans le sang : l'augmentation du taux de l'ammoniaque (5) ;

1. Coronedi et Luzzato. Ammoniaque dans l'urine des chiens thyroïdectomisés (*Arch. italiennes de Biol.*, t. XLVII, p. 288 ; 1907). Note à vrai dire sans grands détails et qui ressemble plutôt à une communication préliminaire.

2. Underhill et Saïki. The influence of complete thyroïdectomy and of thyroïd feeding upon certain phases of intermediary metabolism (*Journ. of biolog. chemistry*, t. V, p. 225 ; 1908).

3. Underhill et Hilditch. Certain aspect of carbohydrate metabolism in relation to the complete removal of the thyroïds and partial parathyroïdectomy (*The americ. Journ. of Physiol.*, t. XXV, p. 66 ; 1909). Il me semble que dans ces expériences il est parfois très difficile de faire le départ entre l'acidose qui résulte de la thyroïdectomie elle-même et celle qui est la conséquence de la narcose chloroformique d'une part, et du jeûne, d'autre part.

4. L. Morel. Parathyroïdes et acidose (*C. R. Soc. de Biol.*, t. LXX, p. 871 ; 1911).

5. Ce fait a été également constaté par Mac Callum et Voegtlin (*Journ. of experim. Medicine*, t. XI, p. 118 ; 1909).

Dans l'urine : l'accroissement progressif du rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total ; la diminution corrélative de l'urée ; la présence d'acide lactique et d'acide diacétique.

Il a fait, d'autre part, la preuve qu'il s'agit bien d'une acidose proprement dite à laquelle succombent les animaux, en établissant que « les agents qui habituellement favorisent (les « acides) ou retardent (carbonates alcalins) le développement « de l'acidose, précipitent ou ralentissent l'évolution de l'état « thyréoprive vers le terme fatal ».

On objectera sans doute qu'il n'est question, dans le travail de Morel, que des parathyroïdes et non de la thyroïde. Soit, mais peut-on prétendre qu'il y ait une indépendance fonctionnelle absolue entre les parathyroïdes et la thyroïde alors qu'on voit chez certaines espèces animales (chez le lapin, par exemple) des parathyroïdes enfouies dans l'épaisseur même de la glande thyroïde. Et d'ailleurs, qui oserait affirmer que la seule thyroïdectomie avec conservation des parathyroïdes ne conduirait pas aux mêmes observations, quant à l'acidose, que celles qu'a faites L. Morel chez ses animaux parathyroïdectomisés ?

Carlson et Jacobson (1) qui ont, eux aussi, signalé l'augmentation de l'ammoniaque dans l'urine et dans le sang des animaux totalement éthyroïdés, attribuent cette augmentation non seulement à un état d'acidose mais encore, pour une part, à l'inhibition de la fonction uréogénique du foie. En faisant comparativement circuler dans le foie d'animaux normaux et d'animaux éthyroïdés un mélange de sang défibriné et de liquide de Ringer additionné de carbonate d'ammoniaque, ils ont obtenu des rendements qu'ils disent très différents. Ainsi, tandis que le foie des animaux normaux enlevait au liquide circulant, pendant un temps donné 40 % (en moyenne) du sel ammoniacal, le foie des animaux éthyroïdés n'en enlevait pendant le même temps que 14 % (en moyenne). En s'arrêtant aux détails du

1. A. J Carlson et C. Jacobson. The depression of the ammoniadestroyng power of the liver after complete thyroïdectomy (*The americ. Journ. of Physiol.*, t. XXV, p. 403 ; 1909).

mémoire de Carlson et Jacobson on ne trouve, en vérité, guère de preuves de la déchéance de la fonction uréogénique. Tout d'abord, la technique qu'ils ont suivie comporte plusieurs causes d'erreurs ; ils le reconnaissent et en proposent même une autre moins imparfaite en s'excusant de n'avoir pas eu le temps de l'employer. Puis ensuite, les différences dans les quantités d'ammoniaque avant et après circulation, différences sur lesquelles s'appuient leurs conclusions, sont trop faibles : la plus forte est de 2 mgr. 6 pour 100 cc. de liquide (et les dosages ont été faits sur 25 cc.). Reproche plus grave, où est la preuve que l'ammoniaque disparue ait donné de l'urée ? Je sais bien que les dosages sur de si petites quantités sont impossibles, mais alors ? Autre point non moins important, ce n'est que le foie des animaux le plus gravement malades, le foie extrait des animaux arrivés à la période agonique, qui s'est montré moins bon transformateur (ou moins bon fixateur) de carbonate d'ammoniaque ; par contre, avec le foie de deux animaux qui avaient subi la thyroïdectomie totale mais n'étaient pas encore entrés dans la période des crises tétaniques, Carlson et Jacobson ont enregistré des diminutions de l'ammoniaque circulante supérieures à celles qu'avaient fournies les foies des animaux normaux (50 °/₀ au lieu de 40 °/₀).

Si les conclusions de Carlson et Jacobson pouvaient être acceptées, elles fourniraient un solide appui aux hypothèses de A. Frouin (1) qui accuse, lui aussi, le foie de manquer à sa tâche après la thyroïdectomie. Frappé par l'analogie des symptômes cliniques qui se manifestent après l'opération de la fistule d'Eck et après la thyroïdectomie, Frouin a supposé que les accidents étaient dus, dans les deux cas, à l'accumulation dans le sang d'un même principe nocif déjà incriminé par Hahn, Massen, Nencki et Pawlow (2) de causer la mort des animaux à fistule d'Eck : l'acide carbamique ou ses sels. De fait, Frouin a

1. A. Frouin. Sur la possibilité de conserver les animaux après ablation complète de l'appareil thyroïdien en ajoutant des sels de calcium ou de magnésium à leur nourriture (*C. R. Ac. des Sc.*, t. CXLVIII, p. 1622; 1909).

2. Voir 1re partie, chapitre II, page 69 et suiv.

pu réussir à conserver les animaux éthyroïdés et les animaux à fistule d'Eck en leur administrant un sel de calcium soluble ainsi que Parhon (1), puis Mac Callum et Voegtlin (2) avaient conseillé de le faire pour éviter aux animaux éthyroïdés les crises convulsives et la cachexie strumiprive. Frouin a observé encore que l'ingestion de carbamate de sodium également dangereuse pour les animaux des deux séries, devenait inoffensive lorsque l'on faisait ingérer simultanément le carbamate et un sel soluble de calcium. L'analogie, on doit le reconnaître, se poursuit très loin. Ces faits et quelques autres arguments ont amené Frouin à conclure qu'après la thyroïdectomie, l'acide carbamique est « ou bien produit en plus grande quantité, ou bien détruit en moins grande proportion par le foie ».

Si Frouin s'en tenait à des similitudes symptomatologiques pour conclure ainsi, son argumentation serait peu convaincante, car rien n'est moins prouvé que l'existence d'une intoxication carbamique chez les animaux à fistule d'Eck (3). Mais Frouin dit avoir dosé l'acide carbamique dans l'urine de ses animaux éthyroïdés; des recherches qualitatives n'auraient, en effet, pu suffire car l'on sait que l'urine contient normalement de l'acide carbamique (4).

En résumé, le fait qui subsiste, c'est l'augmentation de l'ammoniaque urinaire chez les animaux éthyroïdés. Mais l'on voit que pour l'expliquer, deux théories sont en présence : l'une que soutiennent le mieux les travaux de Frouin, c'est celle de l'insuffisance du foie atteint dans sa fonction uréogénique (5);

1. Consulter les travaux de Parhon *in C. R. Soc. de Biol.*, années 1907 et 1908.

2. Mac Callum et Voegtlin, *loc. cit.* Frouin a observé que les sels de magnésium étaient doués du même pouvoir préventif et curatif que les sels de calcium mais que les sels de strontium étaient dépourvus d'action.

3. Voir la note page 71.

4. Abel et Muirhead. Karbaminsaüre in Menschen und Hundeharn (*Arch. f. experim. Path. und Pharmak.*, t. XXXI, p. 15; 1893).

5. Dans un article fort intéressant, « Corps thyroïde et foie » (*Paris Médical*, 1911, p. 195), Léopold-Lévi a réuni la foule des documents physiologiques et cliniques qui plaident en faveur de l'existence d'une synergie thyro-hépatique à laquelle toutes les fonctions du foie seraient intéressées.

l'autre que défendent non moins bien les expériences de Morel, c'est celle de l'acidose. J'ai dû citer ces deux opinions, et si les malades dont j'ai plus haut rapporté l'observation étaient réellement comparables, par leur état pathologique, aux animaux de Frouin et de Morel, je me trouverais fort embarrassé pour conclure. Mais en réalité ces malades diffèrent énormément des animaux que Frouin et Morel n'ont étudiés que pendant la période qui suit immédiatement l'opération, alors que l'organisme n'a pas eu le temps d'établir les suppléances qui permettent une longue survie. Les myxœdémateux, qui s'accommodent malgré tout fort bien de leur affection, qui sont adaptés, sont plus comparables aux animaux de Frouin quand, après quelques mois de traitement calcique, les suppléances fonctionnelles s'étant établies chez eux aussi, on peut suspendre définitivement le traitement sans craindre de voir apparaître les accidents critiques de la période immédiatement post-opératoire. Et à ce moment, quel est le métabolisme chez ces animaux? Frouin ne le dit pas. Je ne serais pas surpris qu'ils fussent alors légèrement acidosiques comme mes sujets myxœdémateux. La déchéance même partielle de la fonction uréogénique est un phénomène agonique qui peut sans douter exister chez des individus en imminence de mort (tels les animaux opérés depuis peu de la thyroïdectomie); mais l'altération de cette fonction qui, d'après ce que nous apprend la physio-pathologie humaine, est l'une des dernières à s'abolir et persiste alors que les autres fonctions hépatiques sont déjà fortement éprouvées, ne semble pas pouvoir coexister avec l'état de santé apparemment peu compromise des myxœdémateux ou des chiens guéris de Frouin.

Je crois, en somme, que l'élévation du coefficient de Maillard chez les myxœdémateux traduit un léger état d'acidose.

Quant à l'abaissement du coefficient chez les individus soumis au traitement thyroïdien, il convient de l'interpréter tout d'abord dans le sens d'une amélioration des échanges, d'une diminution de l'acidose. En tablant sur l'un des plus récents travaux, il faudrait aussi faire entrer en ligne de compte l'ac-

tion du traitement thyroïdien sur le métabolisme de la chaux. Marie Parhon (1) vient de publier des résultats d'où il ressort que sous l'influence de l'ingestion de thyroïde, les animaux (lapins) excrètent une quantité de chaux supérieure à celle que contiennent leurs ingesta. En adoptant cette manière de voir, il faudrait admettre qu'une partie des acides normalement éliminés et pour la saturation desquels l'organisme est obligé de faire appel à l'ammoniaque (acidose physiologique), est éliminée à l'état de sels de calcium. La quantité d'acides ne serait pas diminuée, mais l'acidose serait en quelque sorte masquée.

Je dois ajouter que les résultats de Marie Parhon sont en opposition formelle avec ceux de beaucoup d'auteurs, en particulier avec ceux de Sylvestri et Tossati (2) qui ont démontré que l'ingestion de thyroïde détermine une meilleure utilisation, une meilleure assimilation du calcium alimentaire qui apparaît en moins grande quantité dans l'urine et les matières fécales.

1. Marie Parhon. L'influence de la thyroïde sur le métabolisme du calcium (*C. R. Soc. de Biol.*, p. 620, avril 1912).

2. Sylvestri et Tossati. Di una funzione della ghiandole tiroide non ancora bene studiata (*Gazzet. d. ospedali*, t. XXVIII, p. 1067 ; 1907).

## AFFECTIONS FÉBRILES

Les quelques observations qui suivent, montrent avec netteté l'influence de la fièvre sur le coefficient d'acidose. Au cours des maladies fébriles, le coefficient prend en général des valeurs qui croissent et qui décroissent suivant une courbe parallèle à celle des températures.

### ERYSIPÈLE

(Malade du service de M. le Dr Veillon, hôpital Pasteur)

**Observation I.** — La femme V. P..., âgée de 46 ans et n'ayant jamais été malade antérieurement, entre à l'hôpital le 4 mars 1911 pour un érysipèle dont le début remonte à deux jours. A son arrivée dans le service, on constate l'existence d'une large plaque rouge, œdématiée, qui a envahi le nez et s'étend sur les deux joues. La malade se plaint de céphalée ; la température est élevée. Le 6 mars, la plaque érysipélateuse a gagné le front, le cuir chevelu et couvre la face tout entière.

Dès le 8 mars, la maladie s'atténue ; le 10 mars la température est redevenue voisine de la normale et la malade qui était restée jusque-là au régime lacté exclusif commence à s'alimenter un peu de purées de légumes et d'œufs.

| Date de l'analyse | Température (1) Matin | Température (1) Soir | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 5 mars 1911. | 39°2 | 38°5 | 780 | 22,05 | 1,105 | 10,29 | 0,910 | 8,12 |
| 6 » » | 38,8 | 39,0 | 650 | 23,06 | 1,207 | 10,76 | 0,994 | 8,45 |
| 7 » » | 38,8 | 39,1 | 840 | 21,83 | 1,054 | 10,19 | 0,868 | 7,84 |
| 9 » » | 37,6 | 37,8 | 1.050 | 18,21 | 0,816 | 8,50 | 0,672 | 7,32 |
| 10 » » | 36,4 | 36,6 | 1.000 | 20,52 | 0,858 | 9,58 | 0,707 | 6,87 |
| 12 » » | 36,4 | 36,6 | 1 150 | 20,31 | 0,646 | 9,48 | 0,532 | 5,31 |
| 16 » » | 36,6 | 36,4 | 1.200 | 16,86 | 0,561 | 7,87 | 0,462 | 5,54 |

1. Les températures indiquées dans cette observation et dans les autres provenant de ce service, ont été prises dans l'aisselle.

### ÉRYSIPÈLE

(Service de M. le Dr Veillon, hôpital Pasteur)

**Observation II.** — La femme P. C..., domestique, âgée de 24 ans entre à l'hôpital pour un érysipèle de la face le 4 mars 1911. A l'entrée dans le service on note de la rougeur et de l'œdème des téguments. La langue est sèche, saburrale. La température est élevée.

Le 8 mars, l'érysipèle a envahi toute la face; la malade accuse une violente céphalée; la température est en légère décroissance. Le 9 mars, la température remonte à 40°; la plaque érysipélateuse s'étend davantage; l'urine contient des traces d'albumine. Le 10 mars, la température tombe un peu mais la céphalée persiste. Le 11 mars, la joue gauche commence à desquamer; la température décroît. Le 13 mars, la température tombe encore et la malade souffre moins. Régime lacté absolu.

| Date de l'analyse | Température Matin | Température Soir | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 9 mars 1911. | 40°2 | 40°4 | 1.000 | 16,00 | 0,697 | 7,47 | 0,574 | 7,13 |
| 10 » » | 37,0 | 39,0 | 1.200 | 18,83 | 0,884 | 8,79 | 0,728 | 7,64 |
| 11 » » | 37,5 | 37,5 | 1.200 | 20,40 | 1,020 | 9,52 | 0,840 | 8,10 |
| 12 » » | 38,4 | 37,9 | 1.150 | 23,18 | 0,969 | 10,82 | 0,798 | 6,86 |
| 15 » » | 36,4 | 37,1 | 975 | 12,47 | 0,459 | 5,82 | 0,378 | 6,10 |

### SCARLATINE

(Service de M. le Dr Veillon, hôpital Pasteur)

**Observation III.** — La femme Marie G..., âgée de 29 ans entre à l'hôpital de l'Institut Pasteur le 14 mars 1911. Elle est atteinte de scarlatine et a été contagionnée par son enfant. Elle est malade depuis trois jours et se présente dans un état très précaire : la température est très élevée; le pouls rapide et filiforme; la langue est sèche, rôtie; la face et le bras droits sont cyanosés; les bruits du cœur sont assourdis. La malade passe sa première journée d'hôpital dans un état syncopal. La nuit est mauvaise; la malade est très agitée, a du délire. Le 15 mars, la température est encore très élevée, le pouls reste petit et rapide (140 pulsations par minute). La malade n'ayant pas eu de selles on fait un lavage d'intestin qui ne produit pas d'effet. La nuit est à nouveau très mauvaise; le délire persiste et la malade a des émissions involontaires d'urine dans son lit. Le 16 mars, à part que dans la soirée la température a baissé de quelques dixièmes, l'état reste très mauvais : le regard est fixe, les pupilles sont dilatées, la malade ne cesse de délirer. La malade a absorbé à grand peine quelques gorgées de lait. L'urine

contient un peu d'albumine (environ 1 gr. par litre d'après un dosage au tube d'Esbach).

| Date de l'analyse | Température Matin | Température Soir | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 14 mars 1911. | 40°0 | 40°8 | 530 | » | » | » | » | » |
| 15 » » | 39,6 | 39,8 | 475 | 23.05 | 1,122 | 10,76 | 0,924 | 7,90 |
| 16 » » | 39,9 | 38,6 | ? | 25,56 | 2,091 | 11,93 | 1,722 | 12,61 |

SCARLATINE

(Service de M. le Dr Veillon, hôpital Pasteur)

**Observation IV.** — La nommée Léonie B..., ménagère âgée de 26 ans, entre à l'hôpital le 12 mars 1911. Elle présente alors une éruption scarlatineuse typique éclose depuis la veille. Elle se plaint de courbature générale de céphalée et de mal à la gorge. La langue et la cavité bucco-pharyngienne sont très rouges; on trouve des ganglions sous-maxillaires gros et douloureux. Pas de douleurs articulaires. Pas d'albuminurie. Température élevée, dépassant 40° C.

Régime lacté absolu.

| Date de l'analyse | Température (1) Matin | Température (1) Soir | Volume de l'urine des 24 h | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 12 mars 1911. | 40°3 | 40°2 | 920 | 22,15 | 0,867 | 10.34 | 0,714 | 6,45 |
| 13 » » | 39,3 | 39,6 | 1.050 | 17,70 | 0,765 | 8,26 | 0,630 | 7,08 |
| 14 » » | 38,6 | 38,8 | 900 | 23,14 | 0,731 | 10,80 | 0,602 | 5,27 |
| 15 » » | 38,0 | 38,5 | 900 | 20,57 | 0,663 | 9,60 | 0,546 | 5,37 |
| 16 » » | 37,8 | 38,2 | 1.200 | 25,07 | 0,578 | 11,70 | 0,476 | 3,90 |

*
* *

Dans un mémoire auquel j'ai déjà fait quelques emprunts, v. Hoogenhuyze et Verploegh ont rapporté les analyses presque quotidiennes de l'urine d'un malade atteint de fièvre typhoïde. Avec les chiffres donnés par ces auteurs, j'ai calculé les valeurs prises dans ce cas par le rapport $\frac{\text{N de } NH^3}{\text{N de } NH^3 + \text{N d'urée}}$ puis j'ai dressé la courbe des températures et la courbe des valeurs ainsi obtenues. Les deux courbes, comme on peut s'en rendre

compte ont des allures remarquablement concordantes. Les valeurs du coefficient croissent avec la température et décroissent avec elle. Mais, fait très net et aussi très curieux, *les valeurs du coefficient sont toujours en retard sur celles de la température*. Cela apparaît déjà dans les observations personnelles citées plus haut, mais dans celle-ci, où le même malade a été surveillé pendant un temps assez long et a présenté de-ci, de-là, quelques poussées fébriles, cette remarque est plus édifiante encore. Ainsi, chez le malade de v. Hoogenhuyze et Verploegh, on peut voir que tandis que le 15 janvier la température se rapproche de la normale, le coefficient ne commence à prendre des valeurs normales pour le régime considéré (régime lacté) que cinq jours plus tard, le 20 janvier. De même, le 25 janvier alors que l'on assiste à un brusque relèvement de la température qui s'élève aux environs de 40° et s'y maintient pendant plusieurs jours, le coefficient s'élève également mais son ascension ne se produit que le 30 janvier et le maximum (11,4) n'est atteint que le 4 février.

### FIÈVRE TYPHOÏDE

(Malade 2 du mémoire de van Hoogenhuyze et Verploegh, page 229)

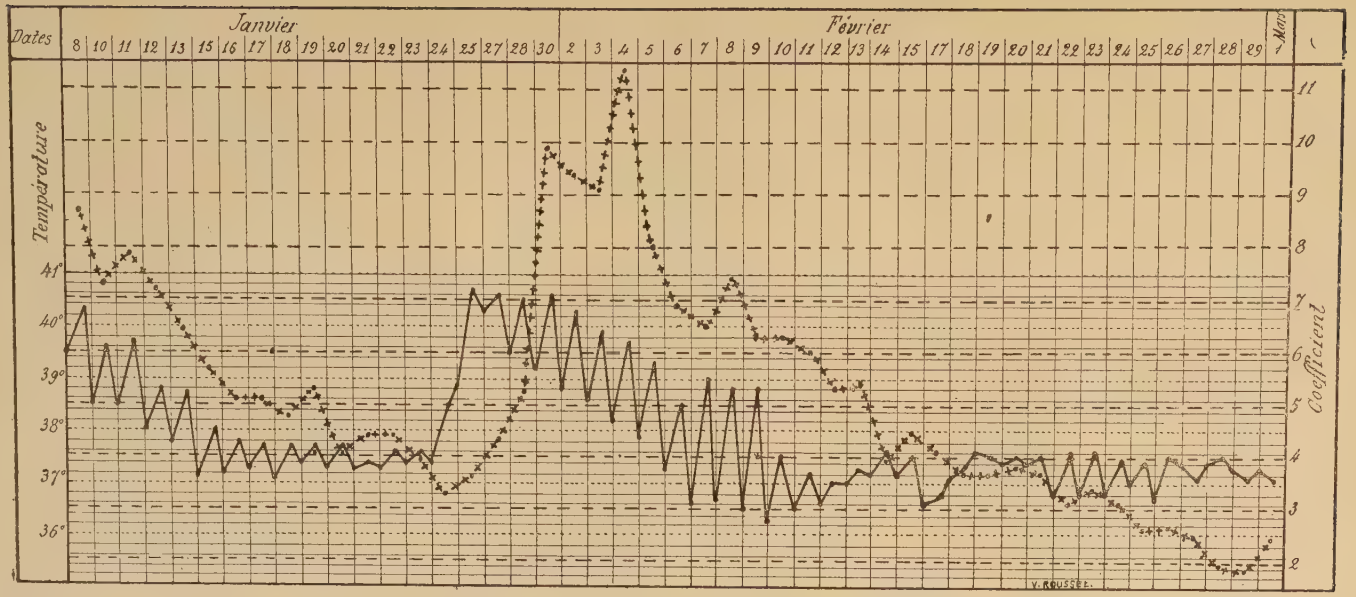
**Observation V.** — G. H..., garçonnet âgé de 11 ans. Entre à l'hôpital pour fièvre typhoïde le 31 décembre ; il sort guéri le 28 mars suivant.

Du 8 janvier au 22 février, régime lacté absolu ; du 22 février au 1er mars, lait et crèmes au lait.

| Date de l'analyse | Température rectale | | Volume de l'urine des 24 h. | Urée des 24 h. | $NH^3$ des 24 h. | N de l'urée des 24 h. | N de $NH^3$ des 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Matin | Soir | | | | | | |
| | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 8 janvier. | 39°5 | 40°3 | 1.300 | 23,57 | 1,274 | 10,98 | 1,049 | 8,71 |
| 10 » | 38,5 | 39,6 | 1.300 | 32,36 | 1,433 | 15,08 | 1,180 | 7,25 |
| 11 » | 38,5 | 39,7 | 518 | 14,73 | 0,716 | 6,86 | 0,589 | 7,91 |
| 12 » | 38,0 | 38,8 | 1.720 | 22,35 | 0,995 | 10,41 | 0,819 | 7,29 |
| 13 » | 37,8 | 38,7 | 1.550 | 24,78 | 0,965 | 11,54 | 0,794 | 6,43 |
| 15 » | 37,1 | 38,0 | 2.420 | 29,78 | 1,013 | 13,87 | 0,834 | 5,67 |
| 16 » | 37,2 | 37,8 | 2.105 | 27,38 | 0,839 | 12,76 | 0,691 | 5,13 |
| 17 » | 37,3 | 37,7 | 1.735 | 28,31 | 0,903 | 13,19 | 0,743 | 5,12 |

| Date de l'analyse | Température rectale Matin | Température rectale Soir | Volume de l'urine des 24 h. | Urée des 24 h. | $NH^3$ des 24 h. | N de l'urée des 24 h. | N de $NH^3$ des 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 18 » | 37,1 | 37,7 | 2.230 | 31,84 | 0,903 | 14,83 | 0,743 | 4,77 |
| 19 » | 37,4 | 37,6 | 1.210 | 19,87 | 0,638 | 9,25 | 0,525 | 5,36 |
| 20 » | 37,3 | 37,7 | 1.730 | 29,35 | 0,706 | 13,67 | 0,581 | 4,07 |
| 21 » | 37,3 | 37,4 | 1.730 | 26,29 | 0,677 | 12,15 | 0,557 | 4,38 |
| 22 » | 37,3 | 37,6 | 1.510 | 21,20 | 0,549 | 9,88 | 0,452 | 4,37 |
| 23 » | 37,4 | 37,6 | 1.860 | 33,03 | 0,791 | 15,39 | 0,651 | 4,05 |
| 24 » | 37,4 | 38,5 | 1.440 | 24,73 | 0,485 | 11,52 | 0,399 | 3,35 |
| 25 » | 38,9 | 40,7 | 1.500 | 43,75 | 0,935 | 20,38 | 0,770 | 3,63 |
| 27 » | 40,3 | 40,6 | 1.385 | 32,95 | 0,851 | 15,35 | 0,700 | 4,36 |
| 28 » | 39,5 | 40,5 | 580 | 19,11 | 0,598 | 8,90 | 0,492 | 5,24 |
| 30 » | 39,2 | 40,6 | 830 | 19,66 | 1,231 | 9,16 | 1,013 | 9,95 |
| 2 février. . | 38,8 | 40,3 | 840 | 13,05 | 0,772 | 6,08 | 0,635 | 9,46 |
| 3 » | 38,6 | 39,9 | 605 | 13,07 | 0,791 | 6,09 | 0,651 | 9,12 |
| 4 » | 38,2 | 39,7 | 1.080 | 14,03 | 1,020 | 6,53 | 0,834 | 11,38 |
| 5 » | 37,9 | 39,3 | 690 | 13,93 | 0,692 | 6,49 | 0,870 | 8,06 |
| 6 » | 37,3 | 38,5 | 1.150 | 16,44 | 0,696 | 7,66 | 0,573 | 6,96 |
| 7 » | 36,6 | 39,0 | 1.098 | 15,62 | 0,616 | 7,27 | 0,507 | 6,51 |
| 8 » | 36,7 | 38,8 | 1.180 | 17,60 | 0,803 | 8,20 | 0,661 | 7,46 |
| 9 » | 36,5 | 38,8 | 1.582 | 20,32 | 0,780 | 9,47 | 0,642 | 6,35 |
| 10 » | 36,3 | 37,5 | 1.100 | 16.39 | 0,625 | 7,63 | 0,514 | 6,31 |
| 11 » | 36,5 | 37,2 | 1.890 | 21,97 | 0,791 | 10,24 | 0,651 | 5,98 |
| 12 » | 36,6 | 37,0 | 1.795 | 21,64 | 0,690 | 10,08 | 0,568 | 5,33 |
| 13 » | 37,0 | 37,3 | 2.130 | 21,59 | 0,697 | 10,06 | 0,573 | 5,39 |
| 14 » | 37,2 | 37,6 | 1.940 | 23,59 | 0,554 | 10,99 | 0,456 | 3,98 |
| 15 » | 37,2 | 37,5 | 1.210 | 18,91 | 0,502 | 8,81 | 0,413 | 4,48 |
| 17 » | 36,6 | 36,8 | 1.945 | 23,09 | 0,636 | 10,76 | 0,523 | 4,63 |
| 18 » | 37,1 | 37,3 | 2.000 | 23,64 | 0,524 | 11,01 | 0,431 | 3,76 |
| 19 » | 37,6 | 37,5 | 2.000 | 25,83 | 0,565 | 12,03 | 0,465 | 3,72 |
| 20 » | 37,4 | 37,5 | 2.050 | 26,59 | 0,600 | 12,39 | 0,494 | 3,83 |
| 21 » | 37,4 | 37,5 | 2.300 | 27,36 | 0,610 | 12,75 | 0,502 | 3,77 |
| 22 » | 36,8 | 37,6 | 1.840 | 25,24 | 0,463 | 11,76 | 0,381 | 3,13 |
| 23 » | 36,8 | 37,6 | 2.080 | 27,08 | 0,552 | 12,62 | 0,454 | 3,47 |
| 24 » | 36,8 | 37,4 | 1.900 | 21,24 | 0,388 | 9,89 | 0,319 | 3,12 |
| 25 » | 37,0 | 37,4 | 2.525 | 26,72 | 0,412 | 12,45 | 0,339 | 2,60 |
| 26 » | 36,7 | 37,5 | 1.870 | 26,73 | 0,413 | 12,45 | 0,340 | 2,65 |
| 27 » | 37,4 | 37,1 | 2.420 | 27,47 | 0,395 | 12,80 | 0,325 | 2,47 |
| 28 » | 37.4 | 37,5 | 2.120 | 27 54 | 0,324 | 13,83 | 0,266 | 1,89 |
| 29 » | 37,3 | 37,1 | 2.000 | 33,70 | 0,364 | 15,70 | 0,299 | 1,87 |
| 1er mars . . | 37,3 | 37,1 | 2,000 | 31,58 | 0,456 | 14,71 | 0,375 | 2,48 |

L'existence d'une « acidose fébrile » est connue depuis longtemps déjà. On a souvent signalé la présence dans l'urine des fébricitants, des mêmes composés cétoniques que l'on trouve dans l'urine des diabétiques acidosiques, mais, pour la mesure




La courbe des températures est tracée en trait plein ; celle des valeurs du coefficient en pointillé.

Graphique montrant l'évolution parallèle de la température et des valeurs du coefficient au cours d'une affection fébrile (fièvre typhoïde ; obs. V)

de cette « acidose fébrile », on s'est le plus souvent contenté de faire le dosage de ces composés (1). Or, pour des raisons qui ont déjà été exprimées dans ce travail, on n'a ainsi qu'une mesure très incomplète de l'acidose. De plus, l'acétonurie ne traduit sans doute qu'une forme assez particulière de l'acidose, celle qui résulte soit d'un trouble de l'utilisation des hydrates de carbone, soit d'une alimentation hydro-carbonée insuffisante.

Le coefficient de Maillard appliqué à cette étude a l'avantage de donner une mesure complète de l'acidose. La recherche systématique de ses variations dans les pyrexies semble appelée à fournir des renseignements intéressants sur la physiopathologie de la fièvre, renseignements que pourraient d'ailleurs compléter de la façon la plus heureuse les déterminations concomitantes de l'acétonurie (2).

1. Consulter dans *Handbuch d. Pathol. des Stoffwechsels* de C. von Noorden l'article intitulé « Die Acetonkœrper und die Sæuerung des Organismus im Fieber » rédigé par F. Krauss (pp. 656-660) ; consulter aussi : L. Mohr, *Heft der Sammlung klin. Abhandl. über Pathol. des Stoffwechs.*, pp. 23 25 (1904).

2 L'étude parallèle du coefficient sous ses deux formes, celle qu'avait d'abord conseillée Maillard, et celle que je préconise (l'une excluant l'azote des amino-acides, l'autre en tenant compte), augmenterait encore l'intérêt d'une telle recherche.

## TUBERCULOSE

Alors que je cherchais à réunir quelques observations de maladies fébriles, je trouvai dans le service du Dr Veillon, à l'hôpital de l'Institut Pasteur, un malade entré pour érysipèle qui accusa des valeurs du coefficient si anormalement faibles que j'en fus tout d'abord très surpris. Je crus même, après la première analyse, que j'avais dû commettre quelque erreur de technique tant le chiffre que j'obtenais était différent de tous ceux que j'avais relevés jusqu'alors ; les analyses suivantes dissipèrent mes doutes. Très régulièrement, ce malade ne présenta dans la suite que des valeurs très notablement inférieures à la normale.

Voici d'ailleurs l'observation de ce malade :

**Observation I.** — H. L., homme âgé de 56 ans, entre à l'hôpital le 2 mars 1911 pour un érysipèle de la face ayant débuté il y a deux jours et survenu à la suite d'une angine. A son entrée dans le service, on constate l'existence d'une plaque d'érysipèle siégeant sur le nez et les deux joues où elle s'étend en ailes de papillon, une légère adénite cervicale, de la tachycardie et une température élevée, 39°. Comme antécédents pathologiques, le malade n'accuse qu'une bronchite chronique qui dure depuis plusieurs années ; l'auscultation révèle des lésions tuberculeuses aux deux poumons : signes cavitaires à gauche, et signes de ramollissement à droite. Le malade qui tousse et crache beaucoup a d'ailleurs un aspect très cachectique.

Ce n'est que le 8 mars que j'entrai en contact avec lui et c'est le lendemain que je commençai ma série d'analyses d'urines. A ce moment, l'érysipèle était en bonne voie de résolution et le malade n'accusait plus qu'une légère température le soir. Dès le 13 mars, comme si l'infection érysipélateuse avait donné un coup de fouet aux lésions bacillaires, la toux augmenta, le malade prit un aspect plus cachectique, en même temps que la température, sans jamais redevenir très élevée, présentait du matin au soir des différences donnant à la courbe un aspect d'hecticité.

Pendant la durée de ces recherches le malade était soumis à un régime composé de lait, de potages et de légumes :

| Date de l'analyse | Température axillaire Matin | Température axillaire Soir | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | — |
| 9 mars 1911. | 36°9 | 37°6 | 1.500 | 16,86 | 0,221 | 7,87 | 0,182 | 2,26 |
| 10 » » | 36,6 | 36,8 | 1.650 | 16,78 | 0,280 | 6,50 | 0,231 | 3,41 |
| 11 » » | 35,9 | 36,3 | 2.120 | 11,03 | 0,195 | 5,15 | 0,161 | 3,03 |
| 12 » » | 35,8 | 36,7 | 2.070 | 8,90 | 0,178 | 4,19 | 0,147 | 3,38 |
| 13 » » | 36,5 | 37,3 | 1.330 | 9,30 | 0,153 | 4,34 | 0,126 | 2,82 |
| 14 » » | 36,8 | 37,6 | 1.500 | 12,92 | 0,238 | 6,03 | 0,196 | 3,14 |
| 15 » » | 36,8 | 37,8 | 1.800 | 12,94 | 0,272 | 6,04 | 0,224 | 3,57 |

Je ne savais trop à quoi attribuer cette anomalie. Supposant cependant que l'abaissement du coefficient pouvait être sous la dépendance de l'infection bacillaire, je demandai à M. le Dr Léon Bernard, qui dirige à l'hôpital Laënnec l'un des services de tuberculeux, de m'autoriser à poursuivre ces recherches chez quelques-uns de ses malades.

J'ai choisi dans le service du Dr Léon Bernard dix tuberculeux présentant des formes évolutives variées. Ce sont les observations de ces dix malades que je désire donner ici à titre d'indication préliminaire :

**Observation II.** — P. P..., homme âgé de 48 ans (lit n° 4, salle Louis). Tousse depuis une dizaines d'années ; a eu une première hémoptysie il y a six ans, une autre il y a deux ans. Actuellement est très amaigri, tousse et crache beaucoup. A l'auscultation : signes cavitaires à droite ; ramollissement du sommet gauche. Rien du côté des autres appareils. Tous les soirs, légère poussée fébrile aux environs de 38° (temp. rectale).

Régime alimentaire : régime mixte avec supplément de viande crue et de beurre.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 18 mai 1911 . | 1.750 | 13,08 | 0,408 | 6,10 | 0,336 | 5,21 |

---

**Observation III.** — F. C..., homme âgé de 33 ans (lit n° 9, salle Louis). A commencé à tousser et à maigrir en octobre 1910. A l'entrée dans le service (mars 1911), le malade est très amaigri, très cachectique. La voix est

voilée depuis six mois. A l'auscultation, on note : à droite des signes cavitaires ; à gauche de l'obscurité respiratoire et des craquements ; dans l'espace paravertébral gauche, un souffle bronchique. Le foie est augmenté de volume mais pas douloureux. Rien du côté des autres appareils. Mouvement fébrile assez marqué tous les soirs (38°4).

Régime alimentaire : régime mixte avec supplément de viande et de beurre.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr | |
| 18 mai 1911. | 2.000 | 13,05 | 0,340 | 6,09 | 0,280 | 4,39 |
| 20 » » | 1.450 | 19,95 | 0,595 | 9,31 | 0,490 | 5,00 |

**Observation IV.** — D..., homme âgé de 49 ans (lit n° 6, salle Chomel). Tuberculose des deux poumons (3e degré à droite ; 2e degré à gauche). Cirrhose hépatique hypertrophique sans épanchement ascitique net. Pas de température (J'ai donné ailleurs, avec plus de détails, parmi les hépatiques, p 173, l'observation de ce malade).

Régime alimentaire mixte.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 18 mai 1911. | 1.500 | 9,69 | 0,459 | 4,52 | 0,378 | 7,71 |

**Observation V.** — M. P.. , homme âgé de 25 ans (lit n° 20, salle Chomel). Opéré il y a dix-huit mois pour une grosse adénopathie bacillaire cervicale. Entre dans le service en mars 1911, se plaignant de tousser beaucoup, d'avoir maigri et perdu ses forces. Signes cavitaires à droite. Rien du côté des autres appareils. Le 20 avril, poussée de pleurésie à droite, avec température atteignant 39°4.

En mai 1911, à l'époque de l'analyse ci-dessous, le malade est remis de sa poussée pleurétique, n'a plus de température et a repris l'appétit.

Régime mixte avec supplément de viande et de beurre.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 18 mai 1911. | 2.000 | 12,46 | 0,459 | 5,81 | 0,378 | 6,10 |

**Observation VI.** — E. R..., âgé de 16 ans (lit n° 25, salle Chomel). Entre à l'hôpital en février 1911 se plaignant d'une dyspnée intense. A l'auscultation des poumons, on a trouvé des signes très nets d'imprégnation bacillaire des deux côtés. Au cœur, matité très étendue, un assourdis-

sement des bruits, de la tachycardie, un souffle à timbre piaulant près de l'appendice xyphoïde, de la douleur dans la région précordiale, bref des signes de péricardite. Foie gros et légèrement douloureux. Ni albumine, ni sucre dans les urines. Traitement : régime lacté et digitale.

En mai 1911, le malade est très amélioré quant à son affection cardiaque, mais les signes pulmonaires sont plus accusés qu'à l'entrée dans le service. Pas de température.

Régime alimentaire : lait, œufs et légumes ; pas de viande.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 18 mai 1911 . | 550 | 33,93 | 0,748 | 15,83 | 0,616 | 3,74 |
| 25 » » | 700 | 27,85 | 0,697 | 13,00 | 0,574 | 4,22 |

**Observation VII.** — M. D..., homme âgé de 21 ans (lit n° 12, salle Louis). Tousse chaque hiver depuis quelques années. Pleurésie il y a dix mois. Se plaint depuis cinq mois de violentes douleurs abdominales survenant après les repas ; le ventre est ballonné ; crises alternantes de constipation et de diarrhée.

A son entrée dans le service (23 mai 1912), le malade tousse et crache peu ; n'a pas de température. A l'auscultation des poumons : des signes d'imprégnation bacillaire des sommets très nette mais aussi très limitée ; dans les espaces para-vertébraux, un souffle bronchique à timbre tubo-caverneux. La radiographie confirme l'existence de quelques lésions opaques, calcifiées et sans doute anciennes des deux sommets.

Le foie est gros, déborde de deux travers de doigts le rebord costal. Il est douloureux, avec un point vésiculaire et un point de Chauffard très sensibles. Pas d'ascite, pas d'ictère, pas de décoloration des selles, pas de pigments dans l'urine qui ne contient ni sucre ni albumine.

Cœur et pouls normaux. Du côté de l'appareil digestif, on note actuellement un état nauséeux avec quelques vomissements

Régime lacto-végétarien.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 26 mai 1911. | 1.500 | 14,07 | 0,527 | 6,56 | 0,434 | 6,20 |
| 27 » » | 1.300 | 14,61 | 0,476 | 6,82 | 0,392 | 5,43 |

**Observation VIII.** — L. D..., femme âgée de 35 ans (lit n° 2, salle Piorry). Entre dans le service le 8 mai 1911, se plaignant surtout de troubles intestinaux, constipation, glaires et membranes dans les selles. A beaucoup maigri depuis quelques semaines ; tousse beaucoup, transpire énormément pendant la nuit, est très asthénique ; fait chaque soir une poussée de

température. A l'auscultation, présente les signes d'une tuberculose pulmonaire au début ; la radiographie confirme l'existence de foyers tuberculeux aux deux sommets.

Rien du côté des autres appareils.

Régime ovo-lacto-végétarien ; pas de viande.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 20 mai 1911. | 1.200 | 15,15 | 0,340 | 7,07 | 0,288 | 3,80 |

**Observation IX.** — M. H..., femme âgée de 49 ans (lit n° 4, salle Piorry). Entrée dans le service en janvier 1911. Nombreux antécédents tuberculeux héréditaires et collatéraux. Tousse tous les hivers et a souvent remarqué des filets de sang dans ses crachats. Depuis deux ans, accuse de la faiblesse et de l'amaigrissement, des crises diarrhéiques intermittentes. A l'entrée dans le service, tousse et crache peu. A l'auscultation on trouve des signes de bronchite chronique et d'emphysème et une légère induration des sommets. Pas de bacilles de Koch dans les crachats. La malade présente aux doigts des lésions de rhumatisme déformant apparues depuis trois ans ; elle se plaint de douleurs et de craquements dans les articulations des bras et des jambes. Rien du côté des autres appareils.

Régime alimentaire : œufs, pâtes et purées de légumes ; ni viande, ni lait.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine de 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urine par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 20 mai 1911 . | 600 | 13,48 | 0,561 | 6,29 | 0,462 | 6,83 |
| 24 » » | 800 | 11,93 | 0,459 | 5,57 | 0,378 | 6,35 |

**Observation X.** — A. F..., femme âgée de 26 ans (lit n° 17, salle Chomel). Entre à l'hôpital le 3 mai 1911. La malade a commencé à tousser et à maigrir il y a deux ans. Depuis deux mois, l'amaigrissement a été très rapide ; elle a perdu 5 kilos en dix semaines. Elle est très asthénique ; le matin de son admission, elle a de la température, le thermomètre indique 37°7 (temp. rectale). A l'auscultation on note : au poumon gauche, des signes cavitaires, au poumon droit des signes de tuberculose à la seconde période. Peu de choses du côté des autres appareils à part une certaine tachycardie (pouls à 100-108) et une diarrhée continuelle Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, mais sont fortement colorées, rougeâtres, et abandonnent par le repos un volumineux dépôt de phosphates.

Régime alimentaire mixte.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 20 mai 1911 . | 500 | 24,58 | 0,731 | 11,47 | 0,602 | 4,98 |

**Observation XI.** - E. F..., femme âgée de 25 ans (lit n° 22, salle Piorry). Est entrée à l'hôpital le 24 avril 1911. Pneumonie en 1909. Dans le courant de l'année 1910, a commencé à tousser un peu et à maigrir. A son arrivée dans le service, elle est très affaiblie et se plaint de tousser et de cracher beaucoup. La température prise dans le rectum est de 38°5. Le pouls est rapide (120 pulsations par minute) et fort. Auscultation des poumons : à droite, souffle caverneux, gargouillement, retentissement vocal ; à gauche, signes cavitaires également. Le foie déborde en bas de deux travers de doigts le rebord costal et est douloureux au toucher. Les règles ont disparu depuis huit mois. Les urines sont riches en phosphates mais ne contiennent aucun élément anormal.

Régime alimentaire mixte.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 20 mai 1911. | 1.500 | 11,76 | 0,391 | 5,49 | 0,322 | 5,54 |
| 26 » » | 1.400 | 10,60 | 0,357 | 4,95 | 0,294 | 5,60 |

Exception faite pour deux malades, l'un atteint à la fois de tuberculose pulmonaire et de cirrhose hépatique (obs. IV), l'autre ne présentant que des signes légers de tuberculose et du rhumatisme chronique (obs. IX), les sujets de cette série d'observations m'ont fourni des valeurs du coefficient en général très inférieures à celles qu'auraient fournies des individus normaux soumis aux mêmes régimes alimentaires. Il semble bien que ce soient les tuberculeux à poussées fébriles qui m'aient donné les valeurs les plus abaissées.

Comment essaierons-nous d'expliquer l'influence de la tuberculose sur le coefficient de Maillard ? Faut-il admettre, en souvenir d'une opinion classique, que dans la tuberculose, maladie de consomption, il y a exagération des échanges, exagération des combustions, et en déduire que la petite quantité d'acides organiques qui chez les sujets normaux passe dans l'urine, n'échapperait pas à la combustion complète dans l'organisme du tuberculeux ? S'il en était ainsi, il y aurait, en effet, une « hypoacidose » qui se traduirait par l'abaissement du coefficient. Mais y a-t-il vraiment hypoacidose ? Je ne le pense pas. Je crois plutôt que le tuberculeux *qui se déminéralise* emprunte à la substance de son squelette et de ses tissus les sels basi-

ques qui servent à la neutralisation des acides ; dans ces conditions, l'ammoniaque qui n'a plus à suppléer à l'insuffisance habituelle des bases fixes va à sa destination normale, l'uréogénèse, et le coefficient d'acidose s'abaisse d'autant.

Chez les tuberculeux, le coefficient de Maillard pourrait donc révéler un état de déminéralisation et à la rigueur en donner la mesure.

C'est là, je le répète, une indication préliminaire et je me propose de poursuivre l'étude de ce sujet.

Dans le mémoire de Van Hoogenhuyze et Verploegh que j'ai déjà eu l'occasion de citer à différentes reprises, ces auteurs ont rapporté de nombreuses analyses d'urines se rapportant à sept aliénés. En calculant le coefficient d'acidose d'après les chiffres de l'urée et de l'ammoniaque obtenus par Van Hoogenhuyze et Verploegh, j'ai remarqué que d'une façon générale, ce coefficient était particulièrement élevé chez les sujets considérés. Je crois utile de donner ces chiffres et les valeurs correspondantes du coefficient que j'en ai déduites.

FOLIE CYCLIQUE

(Malade 8, pages 242 et 243 *in* mémoire Van Hoogenhuyze et Verploegh)

**Observation I.** — F. de V..., homme âgé de 53 ans.

Régime alimentaire : pain, œufs, légumes, pommes de terre, bouillies de farine ; boisson : eau, bière et thé. Aucun médicament. Température normale durant tout le temps de l'observation.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 19 oct. 1907. | 1.197 | 11,48 | 0,741 | 5,35 | 0,610 | 10,23 |
| 20 » » | 1.196 | 10,80 | 0,634 | 5,03 | 0,522 | 9 39 |
| 21 » » | 1.268 | 15,10 | 0,811 | 7,03 | 0,668 | 8,67 |
| 22 » » | 2.082 | 13,82 | 0,964 | 6,44 | 0,794 | 10,97 |
| 23 » » | 1.010 | 12,98 | 0,876 | 6,05 | 0,721 | 10,65 |
| 24 » » | 1.724 | 16,19 | 0,927 | 7,54 | 0,763 | 9.20 |
| 26 » » | 850 | 11,27 | 0,792 | 5,25 | 0,652 | 11,04 |
| 27 » » | 2.180 | 13,71 | 0,749 | 6,39 | 0,617 | 8,80 |
| 28 » » | 1.010 | 14,30 | 0,688 | 6,66 | 0,566 | 7,83 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29 | » | » | 928 | 15,37 | 0,907 | 7,16 | 0,747 | 9,44 |
| 30 | » | » | 793 | 11,50 | 0,861 | 5,36 | 0,709 | 11,68 |
| 31 | » | » | 1.021 | 11,64 | 0,774 | 5,42 | 0,637 | 10,51 |
| 1er | nov. | » | 1.226 | 13,74 | 0,856 | 6,40 | 0,705 | 9,91 |
| 2 | » | » | 2.200 | 16,90 | 0,794 | 7,87 | 0,654 | 7,66 |
| 3 | » | » | 654 | 12,39 | 0,771 | 5,77 | 0,635 | 9,90 |
| 4 | » | » | 2.110 | 18,14 | 1,027 | 8,45 | 0,946 | 10,06 |
| 5 | » | » | 1.208 | 12,12 | 0,929 | 5,65 | 0,765 | 11,93 |
| 6 | » | » | 1.094 | 14,97 | 0,715 | 6,97 | 0,589 | 7,78 |
| 7 | » | » | 1.015 | 16,40 | 0,919 | 7,64 | 0,757 | 9,02 |
| 8 | » | » | 942 | 14,82 | 0,920 | 6,90 | 0,757 | 9,87 |
| 9 | » | » | 728 | 11,93 | 0,966 | 5,56 | 0,795 | 12,51 |
| 10 | » | » | 1.325 | 14,97 | 0,858 | 6,97 | 0,705 | 9,19 |
| 11 | » | » | 1.027 | 13,17 | 0.518 | 6,14 | 0,426 | 6,49 |
| 12 | » | » | 907 | 15,21 | 0,627 | 7,08 | 0,516 | 6,79 |
| 13 | » | » | 1.056 | 14,48 | 0,628 | 6,75 | 0,517 | 7,11 |
| 14 | » | » | 1.130 | 11,17 | 0,867 | 5,19 | 0,714 | 10,33 |
| 15 | » | » | 927 | 14,53 | 1,095 | 6,77 | 0,902 | 11,75 |
| 16 | » | » | 1.097 | 14,27 | 1,135 | 6,65 | 0,934 | 12,32 |
| 17 | » | » | 1.816 | 15,67 | 1,248 | 7,30 | 1,028 | 12,33 |
| 18 | » | » | 872 | 10,07 | 0,587 | 4 69 | 0,483 | 9,33 |
| 19 | » | » | 916 | 14,74 | 0,592 | 6,87 | 0,487 | 6,62 |
| 20 | » | » | 1.758 | 15,39 | 0,718 | 7,17 | 0,591 | 7,61 |
| 21 | » | » | 895 | 12,59 | 0,722 | 5,86 | 0,594 | 9,20 |
| 22 | » | » | 1.037 | 13,27 | 0,497 | 6,18 | 0,409 | 6,20 |
| 23 | » | » | 1.060 | 12,53 | 0,729 | 5,84 | 0,600 | 9,32 |
| 24 | » | » | 1.104 | 13,97 | 0,571 | 6,51 | 0,470 | 6,73 |
| 25 | » | » | 1.074 | 16,77 | 0,528 | 7,81 | 0,435 | 5,27 |
| 26 | » | » | 945 | 14,58 | 0,807 | 6,79 | 0,665 | 8,95 |
| 27 | » | » | 1.100 | 14,52 | 0,831 | 6,76 | 0,684 | 9,18 |

---

### DÉMENCE PARALYTIQUE

(Malade 9, page 245, *in* mémoire Van Hoogenhuyze et Verploegh)

**Observation II** — K .., homme âgé de 37 ans.

Régime alimentaire : pain, œufs, lait et légumes ; boisson : eau, bière et thé.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — | — |
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 1er déc. 1907. | 1.032 | 18,83 | 0,593 | 8,77 | 0,488 | 5,27 |
| 2 » » | 1.512 | 11,52 | 0,376 | 5,37 | 0,309 | 5,45 |
| 3 » » | 1.180 | 12,15 | 0,281 | 5,66 | 0,231 | 3,92 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | » | » | 950 | 19,85 | 0,366 | 9,25 | 0,301 | 3,15 |
| 5 | » | » | 1.230 | 20,53 | 0,427 | 9,56 | 0,351 | 3,54 |
| 6 | » | » | 930 | 18,15 | 0,570 | 8,46 | 0,469 | 5,25 |
| 7 | » | » | 934 | 15,54 | 0,512 | 7,24 | 0,421 | 5,51 |
| 8 | » | » | 928 | 17,16 | 0,638 | 7,99 | 0,525 | 6,16 |
| 9 | » | » | 912 | 16,01 | 0,611 | 7,46 | 0,503 | 6,31 |
| 10 | » | » | 1.720 | 22,23 | 0,773 | 10,36 | 0,636 | 5,78 |
| 11 | » | » | 1.042 | 16,29 | 0,638 | 7,59 | 0,525 | 6,47 |

---

MÉLANCOLIE AIGUE

(Malade 10, page 246, *in* mémoire Van Hoogenhuyze et Verploegh)

**Observation III.** — De L ..., homme âgé de 51 ans.

Régime alimentaire : pain, lait, pommes de terre, légumes et œufs ; boisson : eau, café et thé. Pas d'autre médicament que 0 gr. 5 de véronal, le 15 avril.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH_3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH_3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 5 avril 1908. | 1.894 | 13,95 | 0,941 | 6,50 | 0,775 | 10,65 |
| 6 » » | 1.430 | 8,15 | 0,603 | 3,79 | 0,496 | 11,56 |
| 7 » » | 770 | 10,90 | 0,660 | 5,08 | 0,543 | 9,66 |
| 8 » » | 930 | 9,61 | 0,519 | 4,48 | 0,427 | 8,71 |
| 9 » » | 1.066 | 8,93 | 0,555 | 4,16 | 0,457 | 9,89 |
| 10 » » | 690 | 9,42 | 0,524 | 4,39 | 0,431 | 8,95 |
| 12 » » | 1.210 | 14,19 | 0,750 | 6,61 | 0,617 | 8,54 |
| 13 » » | 1.260 | 10,97 | 0,792 | 5,11 | 0,652 | 8,86 |
| 14 » » | 1.340 | 15,17 | 0,908 | 7,07 | 0,747 | 9,56 |
| 15 » » | 1.680 | 24,75 | 1,389 | 11,53 | 1,144 | 5,89 |

---

MÉLANCOLIE CHRONIQUE

(Maladie 13, page 249 *in* mémoire Van Hoogenhuyze et Verploegh)

**Observation IV.** — Sch..., homme âgé de 75 ans. Ce malade a été frappé, le 2 novembre, d'une attaque d'apoplexie.

Régime alimentaire : pain, œufs, pommes de terre, légumes et bouillies de farine ; boisson : eau, bière et thé.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 30 oct. 1908. | 1.025 | 16,82 | 0,576 | 7,84 | 0,474 | 5,70 |
| 31 » » | 524 | 10,94 | 0,721 | 5,10 | 0,594 | 10,43 |
| 1er nov. » | 521 | 13,61 | 0,739 | 6,34 | 0,608 | 8,75 |
| 2 » » | 530 | 14,05 | 0,430 | 6,54 | 0,534 | 5,13 |
| 4 » » | 696 | 16,66 | 0,634 | 7,76 | 0,522 | 6,30 |
| 5 » » | 593 | 12,25 | 0,617 | 5,71 | 0,508 | 8,17 |
| 6 » » | 418 | 10,12 | 0,457 | 4,71 | 0,376 | 7,39 |
| 7 » » | 538 | 14,32 | 0,495 | 6,67 | 0,407 | 5,75 |
| 8 » » | 792 | 19,91 | 0,591 | 9,28 | 0,486 | 4,98 |
| 9 » » | 644 | 14,97 | 0,483 | 6,97 | 0,398 | 5,39 |
| 10 » » | 434 | 9,78 | 0,432 | 4,55 | 0,356 | 7,24 |
| 11 » » | 470 | 10,00 | 0,543 | 4,66 | 0.447 | 8,75 |
| 12 » » | 720 | 13,43 | 0,798 | 6,26 | 0,657 | 9,50 |
| 13 » » | 857 | 15,62 | 0,758 | 7,28 | 0,624 | 7,89 |
| 14 » » | 756 | 12,35 | 0,610 | 5,75 | 0,502 | 8,02 |
| 15 » » | 612 | 12,19 | 0,523 | 5,68 | 0,430 | 7,04 |
| 16 » » | 580 | 12,85 | 0,521 | 5,99 | 0,429 | 6,68 |
| 17 » » | 613 | 14,21 | 0,509 | 6,62 | 0,419 | 5,95 |
| 18 » » | 738 | 16,15 | 0,593 | 7,52 | 0,488 | 6,93 |
| 19 » » | 602 | 15,37 | 0,517 | 7,16 | 0,426 | 5,61 |
| 20 » » | 667 | 14,95 | 0,560 | 6,96 | 0,461 | 6,20 |
| 21 » » | 569 | 11,00 | 0,507 | 5,12 | 0,417 | 7,53 |
| 22 » » | 890 | 15,47 | 1,066 | 7,21 | 0,878 | 10,85 |
| 23 » » | 513 | 12,87 | 0,549 | 5,99 | 0,452 | 7,01 |
| 24 » » | 580 | 12,22 | 0,538 | 5,69 | 0,443 | 7,20 |
| 25 » » | 868 | 14,79 | 0,685 | 6,89 | 0,564 | 7,56 |

---

MÉLANCOLIE CHRONIQUE

(Malade 14, page 250, *in* mémoire VAN HOOGENHUYZE et VERPLOEGH)

**Observation V.** — N. M..., femme âgée de 81 ans.
Régime alimentaire : pain, lait, œufs et légumes. Aucun médicament.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 27 nov. 1907. | 410 | 7,68 | 0,400 | 3,58 | 0,329 | 8,43 |
| 28 » » | 1.170 | 8,34 | 0,418 | 3,88 | 0,344 | 8,13 |
| 1er déc. » | 582 | 8,24 | 0,617 | 3,84 | 0,508 | 11,68 |

MANIE

(Malade 11, page 247, *in* mémoire Van Hoogenhuyze et Verploegh)

**Observation VI.** — S..., homme âgé de 61 ans, atteint de manie religieuse.

Régime alimentaire : pain, lait, œufs, pommes de terre et légumes ; boisson : eau, café et thé. Aucun médicament.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 5 avril 1908. | 985 | 7,24 | 0,288 | 3,37 | 0,237 | 6,56 |
| 6 » » | 740 | 7,57 | 0,423 | 3,53 | 0,348 | 8,21 |
| 7 » » | 630 | 7,50 | 0,459 | 3,49 | 0,378 | 9,75 |
| 8 » » | 985 | 11,27 | 0,765 | 5,25 | 0,630 | 10,71 |
| 9 » » | 1.194 | 12,60 | 0,459 | 5,87 | 0,378 | 6,04 |
| 10 » » | 1.304 | 12.73 | 0,484 | 5,93 | 0,498 | 6,29 |
| 11 » » | 1.870 | 15,44 | 0,305 | 7,19 | 0,251 | 3,37 |
| 12 » » | 770 | 7,84 | 0,267 | 3,65 | 0,216 | 5 57 |
| 13 » » | 1.186 | 12,75 | 0,484 | 5,94 | 0,398 | 6,29 |
| 14 » » | 780 | 11,05 | 0,366 | 5,15 | 0,301 | 9,44 |

MANIE

(Malade 12, page 248, *in* mémoire Van Hoogenhuyze et Verploegh)

**Observation VII.** — D..., homme âgé de 45 ans, maniaque plus souvent agité que calme.

Régime alimentaire : pain, lait, œufs, pommes de terre et légumes ; boisson : eau, café et thé. Comme médicament, ce malade a pris 4 gr. de KBr et 1 gr. de véronal le 14 avril.

| Date de l'analyse | Volume total de l'urine des 24 h. | Urée par 24 h. | $NH^3$ par 24 h. | N de l'urée par 24 h. | N de $NH^3$ par 24 h. | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 5 avril 1908. | 1.820 | 20,12 | 0,812 | 9,37 | 0,668 | 6,65 |
| 6 » » | 640 | 9,10 | 0,303 | 4,24 | 0,249 | 5,55 |
| 7 » » | 1.405 | 14,55 | 0,761 | 6,78 | 0,626 | 8,46 |
| 9 » » | 1.210 | 16,21 | 0,679 | 7,55 | 0,559 | 6,89 |
| 11 » » | 1.300 | 19,40 | 0,874 | 9,04 | 0,719 | 7,36 |
| 12 » » | 1.270 | 14,14 | 0,891 | 6,58 | 0,734 | 10,03 |
| 13 » » | 3.850 | 27,57 | 1,219 | 12,85 | 1,004 | 7,03 |
| 14 » » | 1.729 | 15,61 | 1,164 | 7,27 | 0,958 | 11,64 |
| 15 » » | 1.005 | 12,83 | 0,752 | 5,98 | 0,619 | 9,40 |

Exception faite pour le paralytique général, les malades de cette série présentent tous un coefficient d'acidose très élevé. Ce coefficient doit même être considéré comme d'autant plus anormalement élevé que tous ces malades sont au régime sans viande et que d'autre part, en raison des méthodes analytiques adoptées par Van Hoogenhuyze et Verploegh, seul l'azote de l'ammoniaque, à l'exclusion de l'azote des amino-acides, figure dans les calculs.

Il est pour le moins très curieux de constater que certaines formes d'aliénation mentale, la folie cyclique, la mélancolie, la manie, s'accompagnent d'un état d'acidose aussi accusé. Voilà un renseignement que seul le coefficient de Maillard pouvait nous donner et que le classique rapport azoturique n'aurait pu nous fournir.

Certes, on a depuis longtemps parlé de troubles de la nutrition chez les aliénés, mais, que je sache, on n'a jamais mis en évidence l'état acidosique. On conçoit tout l'intérêt qu'il y aurait à déterminer systématiquement, chez un grand nombre de sujets et dans toutes les formes de psychoses, le coefficient d'acidose. De telles recherches montreraient peut-être que les états de dépression ou d'agitation que l'on rencontre dans certaines affections mentales évoluent parallèlement à l'acidose ; il serait alors tout indiqué d'essayer par un régime alimentaire bien compris et par la médication alcaline d'éviter ou d'atténuer les accidents critiques.

Bien entendu, les observations perdraient toute valeur si l'expérimentateur s'adressait à des sujets sitiophobiques, car alors il serait impossible de faire le départ de ce qui dans l'acidose reviendrait à l'inanition.

## INTOXICATIONS

### A. — Intoxications anesthésiques

Dans ces dernières années, l'attention des chirurgiens a été attirée à plusieurs reprises sur la possibilité d'accidents graves, survenant tardivement après l'opération, et imputables à l'intoxication anesthésique. D'assez nombreuses observations ayant été publiées où ces accidents graves se sont terminés par la mort (1), l'étude des troubles nutritifs dus à l'intoxication anesthésique a pris en ces derniers temps un grand intérêt. Une bonne mise au point de cette question a paru dans le rapport que MM. Tuffier et de Rouville ont présenté au 22e Congrès de chirurgie (2).

La plupart des auteurs qui ont étudié les manifestations métaboliques consécutives à l'intoxication anesthésique les ont rapprochées des troubles qu'on observe habituellement dans l'inanition ou dans le coma diabétique. L'acétonurie est la règle ; elle apparaît, *presque sans exception*, dans les premières vingt-quatre heures qui suivent l'anesthésie, quel qu'ait été l'agent anesthésique employé, qu'on ait choisi l'éther ou le chloroforme (3). Assez souvent, on peut encore trouver de l'acide acétyl-acétique, le deuxième ou le troisième jour après

1. Consulter : Auburtin, *Thèse de Paris* (1906), et Gurcel, *Thèse de Lyon* (1908).

2. C. R. du 22e Congrès français de chirurgie (Paris, oct. 1909), Alcan, édit., p. 681.

3. H. Baldwin. Acetonuria following chloroform and ether anesthesia (*Journ. of biol. Chem.*, t. I, p. 239, 1906). — Hawk. The influence of ether anesthesia upon excretion of nitrogen (*Journ. of chir. Chemistry*, t. IV, p. 321 ; 1908).

l'anesthésie ; parfois même, l'acétonurie peut se prolonger plus longtemps encore (1).

Quelle que soit la pathogénie invoquée (mobilisation des lipoïdes avec métabolisme exagéré et incomplet des graisses, selon Reicher ; ou appauvrissement primitif du foie en glycogène, selon Hunter), on est donc conduit à admettre que l'intoxication anesthésique installe dans l'organisme *un état d'acidose*. Ceci est confirmé d'ailleurs par les bons résultats qu'ont obtenus les médecins anglais, Cunningham, Beddard, en traitant l'intoxication anesthésique comme une auto-intoxication par acidose (administration libérale de glucose et de bicarbonate de soude).

Si bien que l'on peut se demander si les cas d'intoxication grave ne se sont point produits chez des malades qui étaient déjà en état d'acidose avant l'anesthésie (2). Cette supposition est d'autant plus légitime que l'on connait les difficultés de la chirurgie des diabétiques et que Poncel (3) a montré que les diabétiques supportent d'autant mieux les opérations chirurgicales — c'est-à-dire l'intoxication chloroformique — qu'ils sont moins acétonémiques. Il sera donc dorénavant indispensable au chirurgien de connaître l'état d'acidose d'un malade avant de l'anesthésier et ce qui le renseignera sur cet état ce ne sera ni la recherche du syndrome urinaire (bien imprécis) de l'insuffisance hépatique, comme le pensent MM. Tuffier et de Rouville dans leur rapport, ni la recherche ou le dosage de l'acétone comme le veut Poncel — mais bien *le coefficient de* L. C. Maillard *qui devient ainsi en chirurgie le révélateur indispensable à la prophylaxie* (4) *des accidents de l'intoxication anesthésique*.

1. Forsyth. A case of post-anesthetic acetonuria with delayed excretion (*British medic. Journ.*, p. 1431, nov. 1908).

2. J. H. Abram, dans l'un des premiers travaux parus sur ce sujet (*Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, t. III, p. 430 ; 1896) avait remarqué que lorsque préalablement à l'anesthésie, l'acétonurie existe déjà, celle-ci augmente considérablement après la narcose.

3. Poncel. Importance chirurgicale du coefficient acétonurique chez les diabétiques. *Province médicale*, 3 novembre 1906.

4. Un malade en état d'acidose, et d'une façon générale, tout individu

Je n'ai pu réunir qu'un petit nombre d'observations personnelles d'anesthésiés.

Ma première observation est intéressante à un double point de vue : 1° d'abord parce qu'il s'agit d'une opération d'urgence et que la malade n'ayant pas été soumise au jeûne préanesthésique (presqu'universellement encore adopté, en dépit de son action acidosante facilitant l'intoxication anesthésique) l'élévation du coefficient de Maillard (14,02) semble bien ne devoir être attribué qu'à l'action de l'anesthésie ; 2° parce qu'ayant pu faire un double dosage de l'ammoniaque par la méthode de Ronchèse et par la méthode de Folin j'ai pu mettre en évidence une *amino-acidurie* due sans doute aussi à l'anesthésie et qu'il serait intéressant de rechercher chez d'autres anesthésiés.

Les autres observations que j'ai pu recueillir à l'hôpital Necker sont moins probantes, d'abord parce que je ne puis faire la part du jeûne dans l'élévation du coefficient de Maillard, et ensuite, parce que je n'ai qu'une seule analyse après l'opération. Or, souvent, ainsi qu'il résulte des travaux anglais ou américains qui ont étudié l'acétonurie post-anesthésique, et ainsi que me l'a communiqué mon ami, M. le professeur agrégé Derrien qui fait étudier les urines des anesthésiés par deux de ses élèves (MM. Economos et Chauvin) au laboratoire des cliniques de la Faculté de médecine de Montpellier, le maximum de l'action toxique peut ne retentir sur la composition des urines que le deuxième ou le troisième jour après l'anesthésie.

Voici mes observations.

**Observation I.** — La femme F..., âgée de 33 ans n'a pas eu d'autre maladie que la scarlatine vers l'âge de 12 ans. Son père et sa mère respectivement âgés de 69 et 65 ans ne présentent aucune tare et n'ont jamais été malades. Elle a trois enfants bien portants.

ayant à subir une opération sous anesthésie générale, devrait préalablement être soumis au traitement alcalin et à l'ingestion d'hydrates de carbone. Préparer les malades à affronter les dangers de l'anesthésie en les privant d'aliments, ainsi qu'il est de rigueur dans la plupart des services de chirurgie, semble une coutume déplorable. Le jeune hydrocarboné crée lui-même une intoxication acidosique (voir le paragraphe sur le jeune, page 164) qui prédispose les sujets à mal résister à l'action nocive du chloroforme ou de l'éther.

Dans la soirée du 27 février 1911, cette femme fut prise d'une très violente douleur abdominale, le médecin appelé à ce moment fut d'avis qu'une opération d'urgence s'imposait. La malade fut alors transférée à la Polyclinique de Rothschild où le Dr Desjardins ayant diagnostiqué la rupture d'un kyste de l'ovaire décida d'opérer immédiatement. L'opération fut faite la nuit même à 1 heure du matin (28 février). En arrivant au laboratoire de l'hôpital dans la matinée, j'y trouvais l'urine émise par la malade depuis l'opération. La totalité du liquide n'atteignait pas 50 cc. ; c'était un liquide trouble, fortement coloré dans lequel je trouvais des traces d'albumine, une forte proportion de sucre, à l'examen qualitatif, et de l'urobiline. Il me restait juste assez de liquide pour faire une détermination du coefficient. Exceptionnellement, je dosai l'urée par la méthode gazométrique de Ronchèse et je trouvai :

| Date de l'analyse | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | — | — | — |
| | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 28 février 1911 . | 34,92 | 3,230 | 16,30 | 2,660 | 14,02 |

L'urine des 24 heures du 28 février au 1er mars ne me fut pas remise, mais j'ai su qu'on y avait encore trouvé du sucre et de l'albumine. Je demandai que l'urine des jours suivants me fût réservée et je pus faire d'autres analyses.

*2 mars 1911.* — Depuis son opération, la malade n'a pas été alimentée. On lui donne à boire du champagne, de la tisane et des grogs. Elle n'a pas de température.

L'urine du 1er au 2 mars mesure 690 cc. C'est un liquide rougeâtre, trouble, ayant abandonné par le repos un dépôt assez abondant d'urates et de phosphates. On n'y trouve plus de sucre ni d'albumine mais encore de l'urobiline.

Pour faire le dosage de l'ammoniaque suivant la méthode de Ronchèse (que j'ai toujours employée dans le présent travail) je n'ai opéré que sur 5 cc. d'urine. Le virage m'ayant semblé difficile à préciser à 2 ou 3 gouttes près en raison de la coloration de l'urine, j'eus l'idée de faire parallèlement un dosage par la méthode de Folin. Je trouvais une différence très importante entre les résultats fournis par les deux méthodes. Tandis que par la méthode de Ronchèse (1), j'avais trouvé 2 gr. 635 d'ammoniaque par litre, je n'en trouvai que 2 gr. 314 par la méthode de Folin La différence, comme je l'ai dit ailleurs (voir IIe partie, p. 116), est imputable à la présence d'acides aminés excrétés en quantité particulièrement abondante. Le coefficient indiqué ci-dessous est celui que donne le chiffre de l'azote dosé par le procédé au formol.

1. Le chiffre que je donne ici est la moyenne de deux déterminations. Dans une analyse j'ai employé 7 cc. 65 et dans une seconde analyse 7 cc. 8 de NaOH N/10 pour 5 cc. d'urine.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 2 mars 1911 . | 690 | 45,77 | 2,635 | 21,35 | 2,170 | 9,22 |

La disparition brusque du sucre me permettait d'attribuer la glycosurie à l'intoxication chloroformique Or la glycosurie post-chloroformique est une chose plutôt rare et je résolus de procéder à d'autres analyses de l'urine de cette malade pour voir si le coefficient d'acidose nous aurait permis de prévoir cette sensibilité si particulière à l'intoxication.

Dès le 3 mars, la malade commença à s'alimenter légèrement d'œufs et de laitage. Elle quitta l'hôpital le 10 mars en parfait état et eut l'obligeance de me faire parvenir à trois reprises l'urine des 24 heures, alors que parfaitement rétablie, elle était au régime alimentaire mixte ordinaire. Je n'ai plus jamais trouvé d'albumine, de sucre ou d'urobiline dans ces urines.

| Date de l'analyse | Volume de l'urine des 24 h. | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | cc. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| 4 mars 1911 . | 800 | 22,13 | 0,884 | 10,33 | 0,728 | 6,58 |
| 9 » » | 1.100 | 15,45 | 0,510 | 7,21 | 0,420 | 5,50 |
| 10 avril » | 1.580 | 17,95 | 0,782 | 8,38 | 0,644 | 7,13 |
| 24 » » | 1.400 | 17,85 | 0,680 | 8,33 | 0.560 | 6,29 |
| 13 mai » | 1.400 | 25,35 | 0,705 | 11,88 | 0,581 | 4,66 |

**Observation II.** — Femme C..., 33 ans. Lit n° 26, salle Lenoir, hôpital Necker (service de M. le prof. Delbet). Opérée sous chloroforme le 12 mai 1911 pour appendicite à froid.

| Date de l'analyse | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| Avant opération 10 mai 1911. | 27,79 | 0,646 | 12,97 | 0,532 | 3,93 |
| Après opération 13 » | 28,30 | 0,782 | 13,21 | 0,644 | 4,64 |

**Observation III.** — Femme S..., 37 ans. Lit n° 20, salle Lenoir, hôpital Necker (service de M le prof. Delbet). Opérée sous chloroforme le 12 mai 1911 pour un petit goître kystique.

| Date de l'analyse | Urée par litre | $NH^3(F)$ par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| Avant opération 10 mai 1911. | 29,25 | 1,190 | 13,65 | 0,980 | 6,69 |
| Après opération 13 » | 24,98 | 1,054 | 11,66 | 0,868 | 6,92 |

**Observation IV.** — Femme E. T..., 21 ans. Lit n° 3 *bis*, salle Lenoir, hôpital Necker (service de M. le prof. Delbet). Opérée le 15 mai 1911 pour adénite cervicale tuberculeuse.

| Date de l'analyse | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| Avant opération 13 mai 1911. | 14,65 | 0,527 | 6,84 | 0,434 | 5,96 |
| Après opération 16 » | 39,82 | 1,904 | 18,59 | 1,568 | 7,77 |

**Observation V.** — Femme B..., 48 ans. Lit n° 17, salle Lenoir, hôpital Necker (service de M. le prof. Delbet). Opérée le 17 mai 1911 sous chloroforme pour un petit goître kystique.

| Date de l'analyse | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| Avant opération 15 mai 1911. | 19,28 | 0,714 | 9,00 | 0,588 | 6,13 |
| Après opération 18 » | 26,65 | 1,707 | 12,44 | 1,414 | 10,20 |

**Observation VI.** — Femme C..., âgée de 25 ans. Lit n° 22, salle Lenoir, hôpital Necker (service de M. le prof. Delbet). Opérée sous chloroforme le 19 mai 1911 pour une grosse hernie.

| Date de l'analyse | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée de litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| Avant opération 17 mai 1911. | 15.00 | 0,272 | 7,00 | 0,224 | 3,2 |
| Après opération 19 » | 18,08 | 0,884 | 8,44 | 0,728 | 7,93 |

**Observation VII.** — Femme P..., 22 ans. Lit n° 27, salle Lenoir, hôpital Necker (service de M. le prof. Delbet). Opérée sous chloroforme le 25 mai 1911 pour hernie de la ligne blanche.

| | Urée par litre | $NH^3$(F) par litre | N de l'urée par litre | N(F) par litre | Coefficient |
|---|---|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| Avant opération . . | 14,34 | 0,467 | 6,69 | 0,385 | 5,44 |
| Après opération . . | 25,62 | 0,986 | 11,96 | 0,812 | 6,35 |

*
* *

Je rappelerai enfin l'observation de cancer de l'estomac avec propagation au foie, que j'ai citée au chapitre des affections hépatiques (1). Avant l'opération, c'est-à-dire avant l'anesthé-

1. Voir page 170.

sie, le coefficient était 5,14 ; après l'opération, il prit successivement les valeurs 7,06 ; 7,32 ; 8,10 ; 7,04 ; qu'on doit considérer comme très élevées pour le régime lacté. Je ferai remarquer encore que le maximum (8,10) s'est présenté le troisième jour après l'opération.

### B. — Autres intoxications

Nous venons de voir que les inhalations de chloroforme déterminent assez régulièrement l'apparition d'une acidose qui n'est, somme toute, qu'exceptionnellement mal supportée. Ainsi, chez la plupart des sujets dont nous avons relaté l'observation, et plus particulièrement chez la malade de l'observation I, nous avons constaté une élévation notable du coefficient, sans que les malades aient accusé des troubles cliniques inquiétants. Et nous avons été amenés à penser que les sujets chez qui l'intoxication anesthésique détermine des accidents graves doivent être ceux qui, préalablement à l'anesthésie, sont déjà très acidosiques, ce qui n'était le cas pour aucun de nos malades.

De même que le chloroforme toxique pour tous, n'est vraiment très dangereux que pour quelques-uns, certains médicaments (inorganiques ou organiques), bien supportés par les uns, sont très mal tolérés, aux mêmes doses et même à doses plus faibles, par d'autres individus. Ces médicaments ne causeraient-ils pas eux aussi, comme le chloroforme, une acidose à laquelle seraient plus particulièrement sensibles les sujets préalablement acidosiques ? L'introduction du coefficient de Maillard dans les recherches pharmacodynamiques permettrait de répondre à ces questions. Si l'on parvenait ainsi à établir que certains produits thérapeutiques présentent cette analogie d'action avec le chloroforme, le médecin prévenu de l'état de sensibilité particulier de son malade par la détermination préliminaire du coefficient d'acidose pourrait mettre en œuvre la médication anti-acidosique (hydrates de carbone, alcalins) avant d'employer le médicament dangereux.

# RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

## I. — L'ammoniaque et l'urée

L'ammoniaque est un produit normal de la désassimilation des substances protéiques.

Son rôle primordial est de suppléer à l'insuffisance habituelle des bases fixes pour la saturation des acides exogènes et endogènes. Dans ce rôle éminemment utile, l'ammoniaque préserve l'organisme contre l'intoxication acide. Cette saturation doit être considérée comme un phénomène de défense auquel l'organisme a recours pour maintenir dans les tissus la réaction neutre ou faiblement alcaline nécessaire au fonctionnement normal de la vie.

Les sels organiques d'ammoniaque, tant exogènes qu'endogènes, ont comme destinée normale d'être détruits dans l'économie par une suite de réactions oxydantes dont le carbonate (ou le carbamate) d'ammonium est le terme ultime.

Le carbonate (ou le carbamate) d'ammoniaque est, comme tous les sels ammoniacaux en général, un composé toxique dont il semble bien que l'organisme ne pourrait supporter l'accumulation sans de graves inconvénients. Le foie, organe de défense antitoxique, transforme, par déshydratation, le carbonate (ou le carbamate) d'ammonium en un corps dépourvu de toxicité : l'urée. Les sels ammoniacaux sont ainsi les générateurs les plus importants de l'urée.

L'ammoniaque, cependant, n'est pas intégralement transformée en urée dans l'économie : on en retrouve toujours d'appréciables quantités dans l'urine humaine. Pour expliquer la pré-

sence d'ammoniaque dans l'urine — et son augmentation au cours de certains processus pathologiques — on peut invoquer deux hypothèses différentes :

1° On peut supposer que la déshydratation du carbonate (ou du carbamate) est une réaction normalement limitée à un rendement sans doute élevé, mais non quantitatif. L'exagération de l'ammoniurie dans certaines affections ne serait alors que la conséquence d'un surabaissement de ce rendement. C'est faire de l'ammoniurie une question purement hépatique.

2° On peut concevoir, d'autre part, que l'ammoniurie résulte du fait que l'ammoniaque qui se présente au foie est partiellement engagée dans des combinaisons qu'une déshydratation ne peut suffire à transformer en urée. Cette hypothèse disculpe le foie de l'accusation d'être imparfait dans sa fonction uréogénique.

La première de ces deux explications ne saurait être retenue. L'expérience démontre, en effet, que le foie — même au cours des affections hépatiques les plus graves — est capable de transformer intégralement le carbonate d'ammonium en urée. Alors même que les processus pathologiques ont profondément détruit le tissu hépatique (cirrhoses, cancer), que l'organe est défaillant dans ses autres fonctions, la fonction glycogénique par exemple, la transformation du carbonate d'ammoniaque en urée est intégrale et l'ammoniurie peut être annihilée quand on introduit dans l'organisme des substances (carbonates alcalins) capables de ramener à l'état de carbonate toute l'ammoniaque circulante. L'imperfection uréogénique du foie n'est donc pas spécialement en cause dans l'ammoniurie.

La seconde hypothèse envisage des composés ammoniacaux parvenus au foie, puis excrétés sans avoir passé par le terme carbonate d'ammonium. Ces composés sont de deux sortes : les uns résultent de la combinaison de l'ammoniaque avec des acides minéraux, c'est-à-dire incombustibles ($SO^4H^2$ provenant de l'oxydation du soufre des protéines, $PO^4H^3$ provenant de l'hydrolyse des nucléines); les autres sont des sels organiques, combustibles par conséquent, que l'organisme n'a pu suffisamment

dégrader. Dans le total de ces composés, les sels minéraux comptent vraisemblablement pour très peu ; on admet que chez l'homme, l'alimentation normale apporte avec elle assez de bases fixes pour que l'organisme soit dispensé d'avoir recours à l'ammoniaque pour la saturation des acides minéraux issus du métabolisme des protéiques. C'est donc surtout à des acides organiques qu'est combinée l'ammoniaque urinaire. L'existence de ces acides n'est pas douteuse ; il en est que l'on connaît et que l'on trouve dans toute urine normale ou pathologique ; il en est que l'on ne rencontre que dans les urines pathologiques ; il en est que l'on sait plus ou moins déceler par des réactions qualitatives, d'autres que l'on sait doser avec plus ou moins d'exactitude, d'autres enfin qu'on n'a pas encore identifiés. Dans l'état actuel de la chimie, la détermination quantitative directe des acides de l'urine est encore impossible et le seul moyen d'évaluation, d'ailleurs indirecte, dont nous disposons nous est fourni par le dosage de l'ammoniaque urinaire. Plus grande est la quantité d'acides organiques éliminés, plus considérable est l'excrétion de l'ammoniaque ; sous une autre forme on peut dire : plus grand est le déchet de l'uréogénèse, plus grande est l'acidose.

## II. — Coefficient d'acidose

A ce point de vue, le rapport urinaire que M. L.-C. Maillard a proposé et étudié sous le nom de *coefficient d'imperfection uréogénique* présente un très grand intérêt et doit être considéré comme *un coefficient d'acidose*. Ce rapport établit la part de ce qui, dans 100 parties d'azote transformable en urée *(azote devenu urée + azote resté ammoniacal)*, n'a pas été transformé en urée, c'est-à-dire est resté combiné sous forme d'ammoniaque) à des acides. Il est donné par la formule:

$$\frac{\text{N de } NH^3}{\text{N de } NH^3 + \text{N de l'urée}}.$$

J'ai fait, dans le corps de ce travail, quelques critiques con-

cernant le nom choisi par M. L.-C. Maillard pour désigner son coefficient. Comme coefficient d'imperfection uréogénique, il devrait, de toute nécessité, compter *au moins* parmi ses facteurs l'azote incontestablement uréogène des acides aminés.

Pour moi, qui voulais l'utiliser comme coefficient d'acidose, j'ai reconnu, dès le début de mes recherches, que le rapport exprimé par cette formule avait l'inconvénient de négliger une forme d'acidose dont l'importance physiopathologique s'affirme chaque jour davantage : l'amino-acidurie. Aussi, est-ce *à dessein*, pour en faire un vrai coefficient d'acidose tenant compte des deux formes d'acidose connues, que j'ai employé, sans en corriger les résultats, une méthode d'analyse qui, proposée pour le dosage de l'ammoniaque, donne à la fois l'azote ammoniacal et l'azote des amino-acides. Telle est la raison qui — plus que la facilité d'exécution du dosage — m'a guidé dans le choix de ma technique. Le rapport que j'ai étudié doit être représenté par la formule :

$$\frac{\text{N de } NH^3 + \text{N des acides aminés}}{\text{N de } NH^3 + \text{N des acides aminés} + \text{N de l'urée}}.$$

Ainsi modifié, le coefficient de L.-C. Maillard devient un parfait coefficient d'acidose. Sa supériorité sur les moyens jusqu'ici employés pour mesurer l'acidose est des plus nettes. Parmi ces moyens, le plus accrédité, surtout auprès des auteurs allemands, est le rapport $\frac{\text{azote ammoniacal}}{\text{azote total}}$. Mais l'on conçoit bien que ce rapport est sujet à des variations qui ne relèvent pas toujours de l'acidose. Il suffit, en effet, qu'augmente l'excrétion de la créatinine, des purines ou d'autres composés azotés n'ayant aucune relation avec l'acidose, pour que le rapport $\frac{\text{azote ammoniacal}}{\text{azote total}}$ s'abaisse, faisant supposer une diminution de l'acidose, qui ne s'est, en vérité, pas réalisée. Le coefficient que j'ai étudié n'est, au contraire, nullement influencé par les variations de la créatinine ou des purines. La raison en est qu'il n'entre parmi ses facteurs que des formes d'azote ayant une même destination physiologique : *ce qui devait donner de l'urée et n'est pas arrivé à ce terme mesure l'acidose.*

### III. — Variations physiologiques du coefficient d'acidose

Les valeurs fournies par le coefficient d'acidose, chez les sujets sains, varient avec les régimes alimentaires. J'ai obtenu les valeurs les plus faibles avec *le régime lacté* (4,18). *Le régime mixte* fournit les valeurs les plus fortes (6,31 avec ration carnée moyenne). *Le régime végétarien* fournit des valeurs intermédiaires (5,21). Il faut donc toujours tenir compte du régime alimentaire auquel est soumis le sujet chez lequel on veut mesurer l'acidose. Quand des analyses répétées à quelques jours d'intervalle auront donné des valeurs du coefficient constamment supérieures à celles que j'indique, on pourra conclure à l'acidose pathologique. Le *jeûne*, même chez les individus exempts de tares organiques, fait rapidement prendre au coefficient des valeurs élevées (jusque 10, 14, 16 et même 17).

### IV. — Variations pathologiques du coefficient d'acidose

Chez **les hépatiques**, j'ai obtenu des valeurs normales dans la lithiase biliaire et dans le foie cardiaque. Le coefficient s'élève un peu dans les cas de cancer du foie peu étendu; il atteint des valeurs élevées dans les cas où la tumeur est arrivée à un grand développement. Presque tous les cas de cirrhose que j'ai examinés m'ont fourni des chiffres élevés, d'autant plus élevés que la maladie était parvenue à un stade plus grave.

Dans **le diabète**, l'acidose reste légère, peu éloignée de la normale, en dehors des périodes pré-comateuses et du coma.

Dans **l'obésité**, on trouve des cas à acidose élevée et d'autres où l'acidose reste limitée à des valeurs normales.

Dans **le myxœdème**, les valeurs du coefficient sont augmentées. Elles s'abaissent sous l'influence du traitement opothérapique. Chez des sujets ne présentant pas préalablement un coefficient élevé, le traitement thyroïdien abaisse le coefficient jusqu'à des valeurs notablement inférieures à la normale.

Dans **les affections fébriles**, les valeurs du coefficient décrivent une courbe parallèle à celle des températures, en présentant cette particularité que les variations du coefficient sont, en général, en retard de deux ou trois jours sur celles de la fièvre.

Dans **la tuberculose**, on trouve assez souvent des valeurs du coefficient inférieures, parfois même très inférieures, à la normale. Contrairement à ce qu'on observe habituellement dans la fièvre, ce sont les tuberculeux fébricitants qui fournissent les valeurs les plus faibles. Ainsi que je l'ai fait remarquer, il est vraisemblable que chez ces malades l'acidose n'est que masquée par la déminéralisation. Le coefficient étudié ici pourrait donc révéler un état de déminéralisation, et même en donner la mesure.

Certaines **affections mentales**, folie cyclique, manie, mélancolie, s'accompagnent d'une acidose parfois très accusée. Un cas de démence paralytique, assidument suivi par de nombreuses analyses, a, par contre, fourni des valeurs du coefficient normales.

**L'intoxication anesthésique** détermine toujours une acidose élevée, particulièrement redoutable chez les sujets déjà acidosiques avant l'anesthésie.

### V. — Intérêt clinique du coefficient d'acidose

La recherche du coefficient d'acidose intéresse le clinicien à plus d'un point de vue. Elle lui permettra de suivre l'évolution de certaines maladies. Dans les maladies à acidose, dans le diabète, en particulier, elle pourra le guider dans le choix d'une thérapeutique et d'un régime rationnels. En présence d'états graves, la recherche du coefficient pourra donner une indication pour la mise en œuvre d'une thérapeutique d'urgence qui a fait ses preuves : l'administration de sels alcalins — par la voie digestive, ou mieux encore par la voie intra-veineuse — et d'hydrates de carbone. Le coefficient restera, d'ailleurs, le

moyen de contrôle le plus sûr de l'efficacité de cette médication et indiquera si les doses employées auront été suffisantes.

Le chirurgien, de son côté, aura intérêt à connaître, avant toute opération, le coefficient d'acidose de ses malades et à soumettre les sujets présentant une acidose marquée au traitement anti-acidosique avant de leur faire affronter les dangers de l'anesthésie. Ces recherches l'invitent encore à remplacer le jeûne classique de la période pré-opératoire — source d'acidose et par conséquent d'aggravation des accidents de l'anesthésie — par l'alimentation hydro-carbonée.

VU :
*Le Président,*
A. GAUTIER.

VU :
*Le Doyen,*
LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
*Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,*
L. LIARD.

LAVAL. — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET Cie.